

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE
RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO EN EL TRATAMIENTO DE
LA NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA SECUNDARIA A
LA MIOPIA PATOLÓGICA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Cristina Calvo González

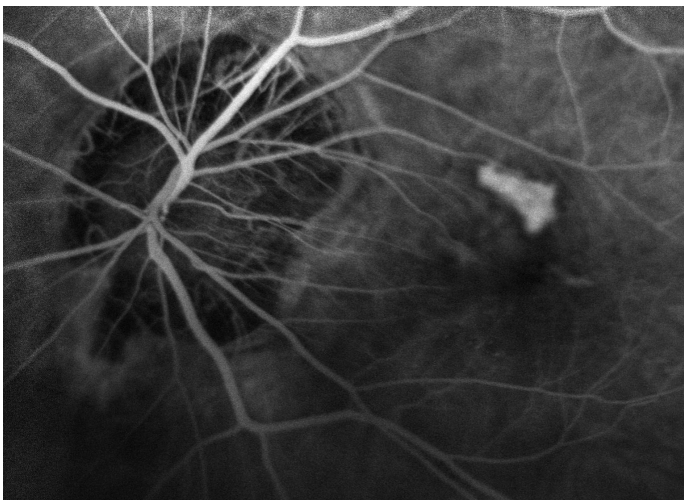
Bajo la dirección de los doctores

Julián García Feijoó
David Díaz Valle

Madrid, 2012

2012

Evaluación de la eficacia y seguridad de ranibizumab intravítreo en el tratamiento de la neovascularización coroidea secundaria a la miopía patológica. Resultados de una pauta similar a la recomendada para degeneración macular exudativa asociada a la edad.



TESIS DOCTORAL.
CRISTINA CALVO GONZÁLEZ.
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID.

Evaluación de la eficacia y seguridad de ranibizumab intravítreo en el tratamiento de la neovascularización coroidea secundaria a la miopía patológica. Resultados de una pauta similar a la recomendada para degeneración macular exudativa asociada a la edad.



Tesis Doctoral

Cristina Calvo González.

Hospital Clínico San Carlos.

Universidad Complutense de Madrid.

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

Evaluación de la eficacia y seguridad de ranibizumab intravítreo en el tratamiento de la neovascularización coroidea secundaria a la miopía patológica. Resultados de una pauta similar a la recomendada para degeneración macular exudativa asociada a la edad.

Director: Julián García Feijoó

Codirector: David Díaz Valle

Tesis Doctoral

Madrid, marzo de 2012

Trabajo de Investigación para optar al grado de Doctor en Medicina.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	1
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	2
I. Resumen	6
II. Divulgación científica	11
III. Principales aportaciones científicas	11
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. Concepto de miopía	12
1.2. Epidemiología de la miopía	12
1.3. Miopía degenerativa o patológica	13
1.3.1. Patogénesis	14
1.3.2. Modelos experimentales	15
1.3.3. Cambios funduscópicos en la miopía patológica	16
1.4. Neovascularización coroidea (NVC) miópica. Diagnóstico	18
1.5. Tratamiento de la NVC miópica: evolución histórica	21
1.6. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la NVC miópica	25
1.6.1. Angiogénesis	27
1.6.2. Tratamiento anti-vascular endothelial growth factor (antiVEGF) en degeneración macular asociada a la edad (DMAE).....	29
1.6.3. Ensayos clínicos con ranibizumab en DMAE	32
1.6.4. AntiVEGF en NVC miópica	35
2. OBJETIVOS	38
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	38
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	38
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
3.1. Tipo de estudio.....	39

3.2. Selección de pacientes. Criterios de inclusión y exclusión.....	39
3.3. Variables a estudio.....	42
3.4. Diseño del estudio.....	42
3.4.1. Pruebas diagnósticas.....	42
3.4.1.1. Agudeza visual.....	42
3.4.1.2. Retinografía.....	43
3.4.1.3. Angiografía con fluoresceína	43
3.4.1.4. Tomografía de coherencia óptica.....	44
3.4.2. Esquema de visitas.....	46
3.4.2.1. Visita basal, cero o de <i>screening</i>	46
3.4.2.2. Visitas de seguimiento.....	46
3.5. Tratamiento.....	47
3.5.1. Criterios de retratamiento	47
3.5.2. Técnica de inyección intravítrea de ranibizumab.....	48
3.6. Seguridad. Retirada del estudio y uso de tratamientos de rescate.....	49
3.7. Análisis estadístico.....	50
4. RESULTADOS	52
4.1. Datos demográficos y características generales.....	52
4.2. Resultados visuales.....	54
4.2.1. Resultados visuales generales.....	54
4.2.2. Resultados visuales en lesiones naïve y no naïve	59
4.3. Resultados de grosor macular	61
4.4. Correlación MAVC-CMT	63
4.5. Resultados de GLD y área.....	64

4.6. Evolución de fibrosis y atrofia retinocoroidea.....	65
4.6.1. Fibrosis subretiniana.....	65
4.6.2. Atrofia retinocoroidea.....	65
4.7. Número de inyecciones intravítreas de ranibizumab.....	66
4.8. Factores predictivos de la MAVC final.....	70
4.9. Factores predictivos de la necesidad de retratamiento.....	75
4.10. Reacciones adversas.....	75
5. DISCUSIÓN.....	79
5.1. Descripción de las principales serie.....	81
5.2. Resultados visuales.....	92
5.3. Resultados anatómicos.....	101
5.3.1. Grosor macular (valores de OCT).....	101
5.3.2. GLD y área.....	102
5.3.3. Fibrosis subretiniana.....	104
5.3.4. Atrofia retinocoroidea.....	105
5.4. Inyecciones de ranibizumab.....	107
5.5. Factores pronósticos de la visión final y del número de retratamientos.....	114
6. CONCLUSIONES	123
7. BIBLIOGRAFÍA	124

ANEXOS:

1. Artículo: Calvo-Gonzalez C, Reche-Frutos J, Donate J, et al. Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: factors predictive of visual outcome and need for retreatment. *Am J Ophthalmol* 2011;151:529-534.
2. Aprobación del Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico San Carlos.
3. Documento de Consentimiento del paciente para participar en el estudio.
4. Ficha técnica de ranibizumab.
5. Tabla de equivalencias de agudeza visual.

AGRADECIMIENTOS

1. A mis padres, Isi y Antonio. Su gran esfuerzo, constancia, amor y generosidad han facilitado siempre mi vida. A mi madre, mujer fuerte y perseverante, cuya bondad continúa allanando el camino de mi existencia. A mi padre, ojalá estuvieras como el que fuiste.
2. A mi marido, Juan, por ser un deleite emocional e intelectual constante. Por ese espíritu de ánimo que, afortunadamente, paladeo a diario.
3. A mis hermanas, Beatriz y María, sin cuya logística hubiera sido todo mucho más arduo.
4. A mis hijos, Álvaro y Beatriz, que, inconscientemente, me han dado el impulso final para poder disfrutar aún más de ellos.
5. A Julián García Feijoo, director de esta tesis, por ser una constante provocación al estímulo en la orientación y consecución de esta tesis.
6. Al codirector, David Díaz Valle, por su disponibilidad permanente.
7. A Cristina Fernández, sus puertas siempre abiertas me dieron aliento.
8. A Juan Donate López, por creer en mí y darme la gran oportunidad de estar donde estoy.
9. Al Profesor García Sánchez, su clarividencia certera ha impulsado enormemente el espíritu de enriquecimiento personal y colectivo de este gran Servicio.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AA: acontecimientos adversos.

ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration.

AFG: angiografía con fluoresceína.

ANOVA: Análisis de varianza.

A-P: anteroposterior.

AV: agudeza Visual.

BMC: biomicroscopia.

CATT: Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trial.

CI. consentimiento informado.

CMT: central macular thickness

D: dioptrías.

DE: Desviación Estándar.

DEP: desprendimiento del Epitelio Pigmentario.

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad.

EE: equivalente esférico.

EMQ: edema macular quístico.

EOG: electroculograma.

EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina.

ERG: electrorretinograma

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

Fab: fragmento de anticuerpo.

FDA: Food and Drug Administration.

G: gauge

GLD: greatest linear dimension.

HF1: factor de Complemento 1.

HRA: Heidelberg Retinal Angiography.

HTA: hipertensión Arterial.

IC: intervalo deconfianza.

ICG: angiografía con verde de indocianina.

IgG: inmunoglobulina G.

IL: interleucina.

ITT: intención de tratar.

kD: kilodalton.

LOCF: last forward observation carried.

LSR: líquido subretiniano.

Lt: letras.

MARINA: Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF antibody ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration.

MAVC: mejor agudeza visual corregida.

MLI: membrana limitante interna.

mmHg: milímetros de mercurio.

MMPs: metaloproteasas de matriz.

µm: micras.

MP: miopía patológica.

NVC: neovascularización coroidea.

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica.

OD: ojo derecho.

OI: ojo izquierdo.

OR: Odds Ratio.

Pas: activadores del plasminógeno.

PC: predominantemente clásica.

PDEF: factor derivado del epitelio pigmentario de la retina.

PIER: Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double Masked, Sham Injection Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab.

PIO: presión intraocular.

PRN: Pro Re Nata.

PrONTO: Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD treated with Intraocular Ranibizumab.

R: receptor.

RNA: ácido ribonucleico.

RNA_m: ácido ribonucleico mensajero.

RNS: retina neurosensorial

TAP: Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy study

TFD: terapia fotodinámica.

TIV: triamcinolona intravítrea.

TTT: termoterapia transpupilar.

VIP: Verteporfin In Photodynamic therapy.

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

ZAV : zona avascular foveal.

RESUMEN

Este estudio prospectivo tiene como objetivo evaluar el efecto de ranibizumab intravítreo en el tratamiento de la NVC miópica empleando una dosis y una frecuencia de administración similar a la recomendada para la DMAE exudativa. Asimismo, se intentan identificar los posibles factores que pudieran resultar predictivos de la agudeza visual final y de la necesidad de retratamientos.

Objetivos

El objetivo principal de esta tesis es estudiar el cambio en la mejor agudeza visual corregida durante el seguimiento de pacientes diagnosticados de NVC miópica activa tratados con ranibizumab mediante una dosis de carga inicial de una inyección al mes durante los tres primeros meses seguido de retratamientos *pro re nata*.

Entre los objetivos secundarios están:

Evaluar el comportamiento del grosor retiniano y del tamaño de la NVC durante el tratamiento con ranibizumab.

Evaluar la media de inyecciones de ranibizumab.

Describir los factores basales que puedan influir en la agudeza visual final.

Describir los factores basales que puedan influir en el número de retratamientos.

Estudiar el comportamiento de la atrofia retinocoroidea.

Estudiar la aparición de acontecimientos adversos.

Material y métodos

Estudio observacional de cohortes prospectivo, no comparativo, de pacientes diagnosticados de NVC miópica activa primaria o recurrente, con o sin tratamientos previos, con una MAVC mínima de 24 letras.

Se realizan visitas semanales durante el seguimiento (desde 6 meses a 27 meses) en las que se determina la MAVC y se realizan una retinografía y la medición del grosor macular central mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). Con carácter obligatorio en la visita basal y eventual a partir de la visita tres, se realiza angiografía con fluoresceína (AFG)

Todos los pacientes reciben la dosis de carga inicial de ranibizumab recomendada para DMAE exudativa. Posteriormente, los retratamientos se indican en siempre se demuestre actividad anatómica, definida como la presencia de edema intra o subretiniano en la OCT y/o fuga angiográfica de la NVC. Una pérdida de agudeza visual de más de cinco letras es criterio de retratamiento siempre que vaya acompañada de actividad anatómica demostrada.

Se evalúa la respuesta funcional (variación de la MAVC) como variable principal, así como la respuesta anatómica (grosor macular central, GLD, área, fibrosis, atrofia). Del mismo modo se estudia el número de inyecciones intravítreas y sus posibles complicaciones, así como las variables que basalmente y tras la dosis de carga pudieran influir en la agudeza visual final y en el número de retratamientos.

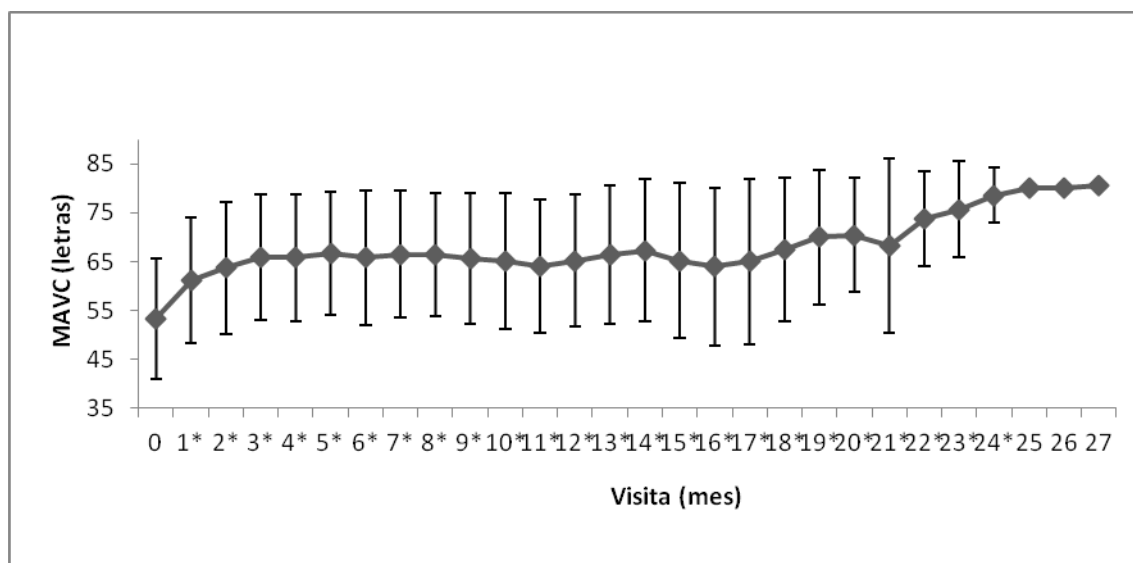
Se realiza una estadística descriptiva, asociación de variables cuantitativas y cualitativas, t de student, ANOVA, función de supervivencia y modelos de regresión lineal y logística, estableciendo un error α menor a 0.05.

Resultados

Se han reclutado 67 ojos de 67 pacientes. Había 50 mujeres (76,6%) y 17 hombres (25,4%). La edad media fue de 59 (12,8; Rango 32-86) años. El EE

medio fue -11,5 (3,3; Rango -6,8 a -20) dioptrías. El seguimiento medio fue de 15.9 (5,4; Rango 6-27) meses.

La MAVC basal media fue de 53,4 (12,4) letras (véase abreviado ocasionalmente como lt). Se aprecia un aumento en la agudeza visual media de 7,8 (IC 95% -10,2;-5,4; $p=0,001$) letras tras la primera inyección de ranibizumab, de 2,5 (IC 95% -4,0;-0,9; $p=0,002$) letras tras la segunda respecto a la visita previa y de 2,2 (IC 95% -3,8;-0,7; $p=0,005$) letras tras el tercer ranibizumab intravítreo respecto a la visita inmediatamente precedente. El aumento visual después de la dosis de carga asciende a 12,5 (IC 95% -10,2;-5,4; $p=0,001$) letras. A los 12 meses (n=59) es de 12,4 (IC 95% -15,8;-9,0; $p=0,001$) letras. Existe un aumento visual significativo de 19,1 (IC 95% -26,1;-12,1; $p=0,001$) letras en el mes 24 (n=9). Al final del estudio, aumenta a 12 (IC 95%-15,6;-8,5; $p=0,001$) letras.

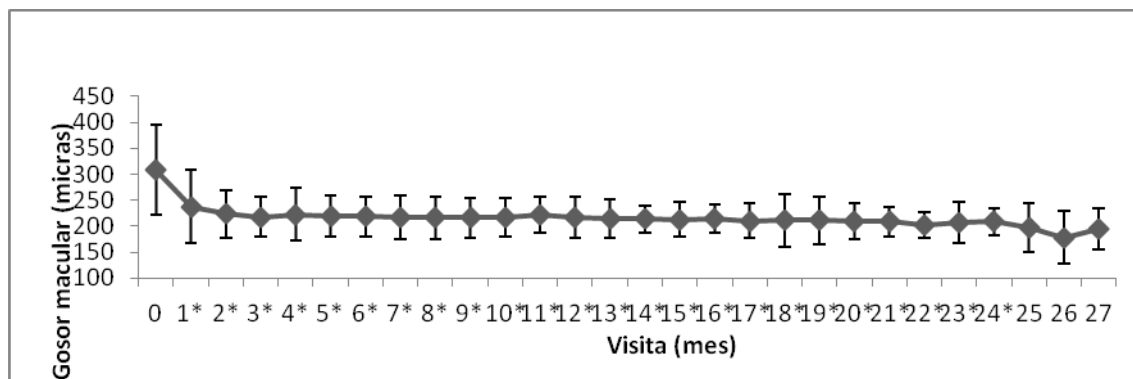


* $p<0.05$

Figura A. Evolución de la MAVC en letras en cada visita (mes) durante el seguimiento.

El grosor retiniano medio basal, determinado por OCT, fue 308,5 (87,4) micras. Desciende a 217,9 (37,8), 216,8 (39,3) y 214,8 (35,7) micras a los 3m, 12m y visita final, respectivamente.

Las diferencias halladas en cada visita respecto a la inicial son significativas ($p=0,001$), excepto en las visitas 25, 26 y 27.



* $p<0.05$

Figura B. Evolución del grosor retiniano central en micras en cada visita (mes) durante el seguimiento.

El número medio de inyecciones intravítreas durante todo el estudio fue de 4,2 (1,7, Rango, 3-10). En la visita 12 ($n=59$), la media fue de 3,9 (1,1) inyecciones. El 53,7% de los pacientes ($n=36$) sólo precisaron la dosis de carga, de los que un 80,6% ($n=29$) tuvieron un seguimiento superior a los 12 meses.

El estudio evidencia un empeoramiento de la atrofia retinocoroidea ya existente, así como la aparición de la misma en ojos que no tenían diagnosticada dicha entidad. Esta atrofia progresiva no se ha asociado con el uso de ranibizumab.

La regresión logística ha identificado la visión inicial, la visión tras la dosis de carga de ranibizumab y la localización de la NVC miópica como factores predictivos de la AV final. Del mismo modo, se observa que las lesiones subfoveales se retratan 5 veces más que las no subfoveales y que los ojos naïve reciben 3,4 veces menos retratamientos que los ojos ya tratados previamente. Aunque la asociación de la fibrosis basal con los retratamientos no es significativa, el valor de la OR sugiere la necesidad de aumentar la muestra para posiblemente obtener relación entre ambas.

Se observaron dos casos de uveítis anterior aguda tras la inyección de ranibizumab, que cedieron con tratamiento tópico en pocos días.

Conclusiones

1. El tratamiento de las NVC miópicas con ranibizumab intravítreo, siguiendo las dosis de carga inicial recomendada en DMAe exudativa, es efectivo para estabilizar y mejorar la visión de los pacientes afectados.
2. Ranibizumab intravítreo es efectivo para reducir en grosor macular central determinado por OCT, así como de evitar el crecimiento de la NVC miópica determinado por AFG.
3. El número medio de inyecciones durante el estudio fue de 4,2.
4. Los factores que básicamente pueden influir en la visión final en este estudio son la visión inicial, a los 3 meses y la localización.
5. Los factores que básicamente pueden influir en la necesidad de ser retratado con ranibizumab son la localización de la NVC y el ser lesiones no naïve.
6. Existe un empeoramiento de la atrofia retinocoroidea ya existente al inicio del estudio, así como una aparición de misma en ojos sin atrofia inicial.
7. No se han observado acontecimientos adversos importantes oculares ni sistémicos con el uso de ranibizumab intravítreo en NVC miópicas.

II. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Parte de los datos de esta tesis han sido publicados en Calvo-Gonzalez C, Reche-Frutos J, Donate J, et al. Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: factors predictive of visual outcome and need for retreatment. *Am J Ophthalmol* 2011;151:529-534.

III. PRINCIPALES APORTACIONES CIENTÍFICAS.

La mayoría de los estudios realizados con antiVEGF en NVC miópicas se han realizado con bevacizumab. Son escasas las series que emplean ranibizumab. La evidencia de que ambos fármacos se emplean *off-label* en esta patología no debe hacernos olvidar que ranibizumab está diseñado para su uso intraocular y, aunque los resultados con bevacizumab son buenos, las complicaciones escasas hasta la fecha y el gasto económico muy favorable, ranibizumab ofrece la garantía de su diseño *ad hoc* para uso oftalmológico. Pocas son las series con ranibizumab que se aventuran a comenzar el tratamiento con una dosis de carga similar a la recomendada para DMAE húmeda. La prudencia parece orientar hacia una pauta de inyecciones más conservadora. La ganancia visual media obtenida al final de esta tesis no es sino el resultado de la mejoría de visión obtenida con cada inyección de la dosis de carga, hasta una media de 12 letras tras tres inyecciones, que se mantiene estable hasta el final. Es un hecho constatado que la primera inyección es la que mayor incremento visual medio produce, sin obviar el hecho de que la segunda y la tercera suponen de media una línea más de visión, respecto a lo ganado con la primera, para el paciente.

Se han descrito variables basales y tras la dosis de carga con carácter predictivo de la visión final y de la necesidad de recibir retratamientos, algo novedoso en la literatura, que queda constatado por la publicación de estos resultados en una revista oftalmológica de reconocido prestigio.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto de miopía

“Miopía” es un término que proviene del griego *myops*, formado por *myein* (entrecerrar) y *ops* (ojo).

La miopía es una situación óptica que condiciona que la imagen de un objeto lejano se enfoque por delante de la retina, en situaciones de relajación de la acomodación, disminuyendo así la agudeza visual lejana.

El ojo suele ser miope bien por presentar una variación del error refractivo o bien por tener un eje anteroposterior (A-P) mayor a lo normal (24mm), asociado o no a una curvatura corneal elevada. Este incremento del eje anteroposterior del globo ocular se produce a expensas del polo posterior (aumento en la distancia focal posterior), manteniéndose, generalmente, la distancia focal anterior estable (15mm).

Menos frecuente es la miopía producida por un aumento de la curvatura de las caras del cristalino (esferofaquia), generalmente asociado a una microesferofaquia.

1.2. Epidemiología

Existen numerosas clasificaciones de la miopía, aunque parece acertado clasificar la miopía en tres grupos: la miopía simple (variación del error refractivo), la miopía congénita y la miopía patológica o degenerativa (MP). Ésta última determina errores refractivos superiores a -6 ó -8 dioptrías (D), aunque se caracteriza principalmente por un aumento del eje A-P asociado a un proceso de degeneración coroidea progresiva del polo posterior ocular.

La miopía es la séptima causa de ceguera documentada en Europa¹ y Estados Unidos² con una prevalencia en países desarrollados que oscila entre el 11% y el 36%²⁻⁴.

Presenta un cambio marcado con la edad, encontrándose un pico de prevalencia hacia los 20 años, con tendencia a disminuir con el paso de los años. Asimismo, se ha encontrado una mayor afectación en mujeres que en hombres, presentando aquéllas mayor probabilidad de desarrollar cambios patológicos asociados a la alta miopía⁵.

La prevalencia global de la miopía varía en función de los grupos raciales y las condiciones étnicas. Así, la prevalencia de la miopía degenerativa varía desde el 0.6% hallado en Egipto, al 18% de Japón, pasando por una prevalencia del 9.6% en España^{6,7}.

No obstante, la prevalencia de la MP varía desde el 27% al 33.2% en la población miope, lo que constituyen una afectación poblacional del 1.7% al 2.1%⁸. En Asia y Oriente Medio es particularmente frecuente⁶.

Del mismo modo, se han encontrado asociaciones entre la miopía y las clases socioeconómicas más elevadas, así como con el nivel educacional y el desarrollo de actividades que impliquen el uso de la visión cercana^{3,9,10}.

Existe cierta evidencia sobre la asociación de la MP con un componente genético, con patrón de herencia autosómico dominante¹¹, que determinaría cambios biológicos en la miopía degenerativa.

1.3. Miopía degenerativa o patológica.

La MP o degenerativa ha sido definida como aquélla que lleva asociados cambios degenerativos que afectan al polo posterior. Sin embargo, las miopías mayores a -8 dioptrías suelen producir estos cambios en el polo posterior. De aquí que países como Japón hayan aceptado como criterio diagnóstico de la MP un error refractivo mayor a -8 D¹².

1.3.1. Patogénesis

Existe cierta controversia respecto a la patogénesis de la MP. Aunque varios autores han encontrado factores genéticos¹¹ y ambientales asociados, no existe una teoría sólida que justifique los cambios encontrados en los ojos afectados de MP.

Generalmente se aceptan dos teorías, la biomecánica y la heredodegenerativa:

La teoría biomecánica acepta el hecho de que las lesiones coriorretinianas encontradas en la MP se deben a una elongación axial excesiva del ojo. Un alargamiento del polo posterior ocular (estafiloma posterior) llevaría asociado un estiramiento de las estructuras oculares y, con ello, la elongación de los vasos retinianos temporales, la aparición de un creciente miópico traccional y de atrofia de la coroides y la retina^{8,13,14}. Estas dos últimas entidades están directamente relacionadas con una mayor longitud axial¹⁵.

No obstante, esta teoría no justifica cambios encontrados en ojos con MP, tales como las estrías de laca y la mancha de Fuchs, que se expondrán a continuación.

La patogenia del estafiloma permanece desconocida aunque se postula que la esclera en estos ojos tendría una escasa resistencia mecánica, que condicionaría una elongación progresiva, condicionada por la presión intraocular y la tensión generada por la musculatura extraocular⁶.

La teoría genética considera que los cambios coriorretinianos en la MP vienen determinados por un proceso atrófico determinado genéticamente mediante herencia autosómico dominante. Esta tendencia atrófica se vería favorecida por los cambios anatómicos de la esclera, sin que se haya demostrado asociación genética para éstos.

Se han estudiado polimorfismos en algunos genes frecuentes (proteoglucanos, metaloproteasas, colágenos, procolágenos, fibrilinas) sin

encontrase evidencias claras en su relación con la alta miopía^{16,17}. Asimismo se han observado mutaciones puntuales en genes concretos de los altos miopes. Shi Y et al¹⁸ sugieren que las mutaciones en el gen ZNF644 pueden relacionarse con la elongación axial hallado en los pacientes miopes magnos.

Los estudios genéticos han mapeado 24 loci y la asociación genética ha implicado a más de 25 diferentes genes en la variación refractiva. La mayoría de estos genes condicionan rutas biológicas relacionadas con la formación de matriz extracelular y la remodelación del tejido conectivo. Otras asociaciones genómicas sugieren nuevos mecanismos responsables del origen de la miopía, tales como la muerte celular mediada por mitocondrias o la transmisión de la señal visual mediada por fotorreceptor¹⁹.

Se ha observado que el entorno y los comportamientos individuales juegan un papel decisivo para padecer una cierta susceptibilidad para la miopía. Sin embargo, la variación de errores refractivos existente entre distintas poblaciones parece estar justificada por factores hereditarios.

No obstante, el mecanismo fisiopatológico sigue siendo incierto. Se acepta que la aparición de la miopía se debe a una combinación de factores genéticos predisponentes que se ven influenciados por factores ambientales.

1.3.2. Modelos experimentales

Se han empleado animales jóvenes con el fin de reproducir los cambios oculares de la MP. Así, se han utilizado diversas técnicas de privación visual, de enfoque cercano forzado y de disminución del contraste que han demostrado provocar un aumento axial en estos ojos experimentales^{20,21}.

Estos modelos animales sugieren que una excesiva acomodación en el período de crecimiento ocular²², la ausencia de una imagen retiniana clara, así como cambios en el metabolismo escleral¹⁰, podrían justificar el alargamiento ocular.

1.3.3. Cambios funduscópicos en la MP

Entre ellos encontramos el cono miópico, el estafiloma posterior, la atrofia de la coroides y del EPR, las estrías de laca y la NVC.

En el **cono miópico** (figura 1 y 2) el disco miópico suele ser oblícuo e inclinado. La zona nasal puede tener un borde elevado, denominado “supertracción”. El borde temporal suele estar rodeado por un área concéntrica de depigmentación, el llamado cono miópico o creciente temporal, que permite observar la superficie interna de la esclera. La coroides suele extenderse hasta un punto más próximo al borde temporal del nervio óptico de lo que lo hace el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Esta diferencia podría estar producida por el progresivo alargamiento del globo.

El **estafiloma** es patognomónico de la MP. Constituye una ectasia de la esclera, coroides y el EPR. Su prevalencia aumenta en función del aumento del error refractivo y del eje A-P²³. El estafiloma puede tener distintas localizaciones en el polo posterior y provocan disminución de la visión cuando afectan a la mácula.

En la **atrofia de la coroides y del EPR** (fondo atigrado) se produce un adelgazamiento de la coroides y del EPR, generalmente en la parte inferior del fondo, que permite observar los grandes vasos coroideos (figura 1 y 2). El ERG demuestra disminución de la amplitud de respuesta y el EOG (que mide la función del EPR) está disminuido en la mayoría de los miopes con menos de -6D. La atrofia combinada (coroides y EPR) ocasiona una reducción importante del flujo sanguíneo en la coroides.

Las **estrías de laca** (figura 1) constituyen un rasgo característico de la MP. Son fracturas en la membrana de Bruch que pudieran estar producidas por el alargamiento posterior del globo, la degeneración del EPR y el adelgazamiento de la coroides y la esclera. Se localizan generalmente en el polo posterior, localizadas en las capas más profundas de la retina, aunque no afectan la retina neurosensorial o los vasos retinianos que recorren la lesión.

Las estrías de laca pueden asociarse a áreas de atrofia así como a neovascularización coroidea (NVC), lo que hace más reservado su pronóstico visual. Aunque la presencia de hemorragias en la estría de laca deba hacernos descartar la presencia de una NVC, es más probable encontrar hemorragias maculares no asociadas a NVC (96%)^{24,25}. En estos casos, el pronóstico visual es favorable tras la resolución de la hemorragia.

Su aparición y su aumento de tamaño han sido descritos tras la fotocoagulación con láser²⁶.



Figura 1. Retinografía de miope magno. Se visualiza el cono miópico, en la zona nasal de la papila, la atrofia de retina neurosensorial-EPR-coroides (fondo atigrado) y una estría de laca.



Figura 2. Retinografía de miope magno. Se aprecia el creciente miópico alrededor de la papila, NVC con sangrado prerretiniano y atrofia retinocoroidea generalizada de polo posterior.

1.4. Neovascularización coroidea. Pruebas diagnósticas.

Afecta entre un 5-10% de los pacientes con MP. Constituye la causa más frecuente de pérdida visual en estos pacientes y la segunda causa más frecuente de neovascularización coroidea en adultos jóvenes. Asimismo, entre los pacientes afectados de NVC, más de un 30% sufrirán afectación por NVC el ojo contralateral en un período de 8 años²⁷.

Siguiendo la descripción original de Foerster's²⁸ y Fuch's²⁹, se acepta que la lesión pigmentada descrita por Fuch's y la hemorrágica referida por Foerster's constituyen distintos estadios en el desarrollo de la NVC miópica. La mancha de Fuch's está originada por la migración subretiniana e intrarretiniana de células del EPR asociada a la NVC.

Se ha observado que la incidencia de NVC aumenta con un mayor daño coriorretiniano. No obstante, existe una relación inversa con el estafiloma. Es decir, a medida que la profundidad del estafiloma aumenta, el número de NVC disminuye. Este hecho sugiere que es necesaria una coriocapilar relativamente conservada para la aparición de la NVC. Por otro lado, las áreas atróficas y las estrías de laca pueden originar una NVC³⁰.

Clínicamente, la NVC miópica se manifiesta como una pérdida de visión brusca asociada generalmente a metamorfopsias. En la exploración biomicroscópica se manifiesta como una lesión macular grisácea redondeada o elíptica de pequeño tamaño. La mayoría suelen tener una localización subfoveal, y el resto de las NVC se sitúan a 100-300 micras de la fóvea³¹. Esta localización foveal es un rasgo característico de la neovascularización coroidea miópica³¹. Estas NVC se indentifican generalmente entre el EPR y la retina neurosensorial (RNS), a diferencia de la NVC asociadas a degeneración macular asociada a la edad (DMAE), que suelen aparecer por debajo del EPR³².

En la NVC miópica, son de gran utilidad **diagnóstica** la angiografía con fluoresceína (AFG), con verde de indocianina (ICG) y la tomografía de coherencia óptica (OCT).

- AFG: La utilización de una angiografía con contraste sigue siendo considerada una prueba de primera elección en el diagnóstico de la DMAE neovascular. Las NVC miópicas son membranas clásicas, aunque no muestran mucha fuga de contraste durante el tránsito (figura 3). De hecho, los ojos afectados de miopía degenerativa presentan un retraso del flujo vascular en los vasos coroideos³³. Asimismo, la coriocapilar adelgazada muestra alteraciones vasculares acompañadas en ocasiones de la obliteración de algunos vasos.

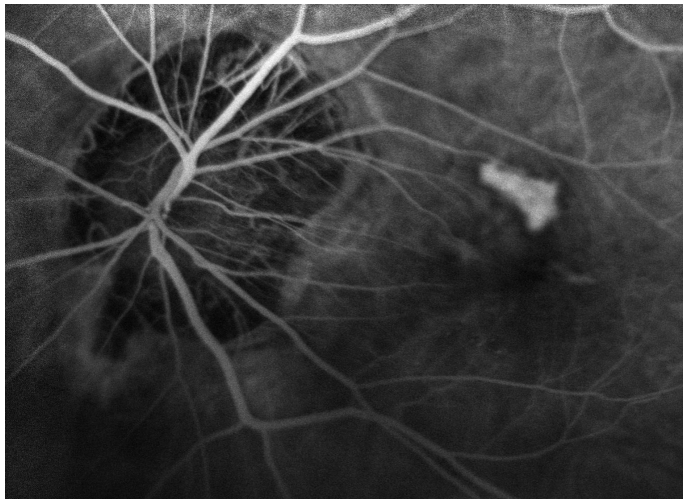


Figura 3. Angiografía con fluoresceína que demuestra una NVC predominantemente clásica en un alto miope, con escasa fuga de contraste en tiempos medios del angiograma.

Por el contrario, es importante señalar que los pacientes de mayor edad suelen presentar lesiones más grandes y con una mayor fuga del contraste durante el tránsito, justificada por cambios degenerativos asociados al envejecimiento. En este punto, es importante marcar la diferencia entre pacientes mayores afectados de NVC miópicas y aquellos miopes que

desarrollan NVC asociadas a la edad. Por ello, se considera que sólo los miopes menores a 50 años tienen NVC de desarrollo puramente miópico²⁷.

- ICG: Constituye un complemento para la AFG en situaciones en las que es difícil diferenciar la hiperfluorescencia media de las NVC miópicas y la que producen otras lesiones en el fondo miópico. En las fases iniciales se aprecia una zona hiperfluorescente, que se va lavando principalmente por el centro para mantener una hiperfluorescencia media en las fases más tardías del angiograma³⁴. El EPR y la sangre absorben una cantidad mínima de ICG, lo que permite una mejor identificación de la membrana así como la identificación del vaso nutricio de la NVC.
- OCT: la tomografía de coherencia óptica es un método diagnóstico no invasivo e indoloro que proporciona imágenes de la retina y del nervio óptico de gran resolución^{35,36}. Permite evaluar cualitativamente la retina mediante la aparición de elementos anómalos como tejido neovascular o fluido intrarretiniano o subretiniano, y cuantitativamente, midiendo el grosor retiniano.

Los colores cálidos como rojo o amarillo, indican áreas de elevada hiperreflectividad, como el EPR o la capa de fibras nerviosas. Los colores fríos, azul o negro, señalan la existencia de baja reflectividad, típicas del segmento interno de fotorreceptores. Los signos de actividad de la lesión en el OCT son la presencia de edema intrarretiniano y de líquido subretiniano: en ambos casos, se observa la aparición de espacios hiporreflectantes en el espesor o por debajo de la retina neurosensorial. Tiene una gran aplicación para evaluar morfológicamente lesiones como las NVC miópicas, en las que el OCT suele manifestar un edema intrarretiniano en membranas activas, aunque no muy llamativo. Por el contrario, presentan un escaso acúmulo de fluido subretiniano³¹(figura 4).

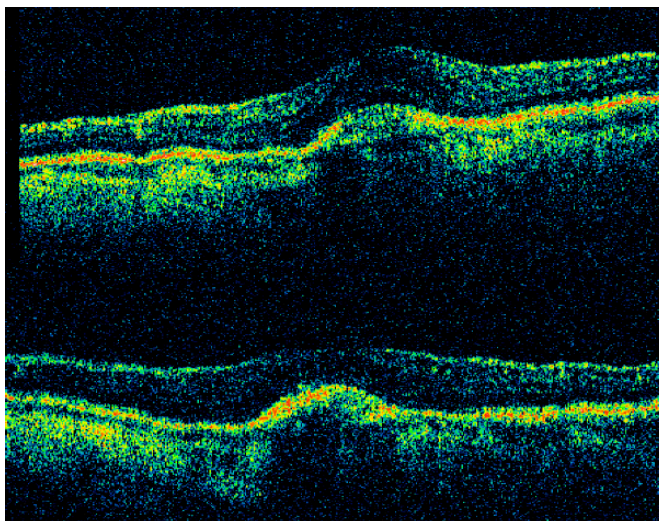


Figura 4. Tomografía de coherencia óptica en paciente con NVC miópica. En la imagen superior se observa la NVC con edema intrarretiniano suprayacente así como acúmulo de fluido subretiniano. La imagen inferior muestra la NVC con desaparición del líquido intra y subretiniano en el mismo paciente.

1.5. Tratamiento de la NVC miópica

Con el fin de determinar el mejor manejo para estas lesiones, es fundamental conocer la **evolución natural** de las membranas coroideas miópicas. Aunque los resultados son contradictorios, debido fundamentalmente al escaso seguimiento de los pacientes en la mayoría de los estudios observacionales, recientemente se ha demostrado el pésimo pronóstico visual de estas lesiones sin tratamiento²⁷.

Históricamente, se han probado varios tratamientos con distinta suerte con el fin de evitar la pérdida visual asociada a estas lesiones, en su gran mayoría de localización subfoveal:

La **fotocoagulación con láser térmico** ha demostrado un beneficio muy limitado en estos pacientes. Aunque presenta unos buenos resultados visuales

iniciales en comparación con la observación, estos primeros beneficios no se mantienen con el tiempo. Este fracaso tardío se debe fundamentalmente a la expansión de la cicatriz coriorretiniana producida por el láser, observada en el 92-100% de los ojos tratados³⁷⁻⁴². Asimismo, el aumento de la cicatriz atrófica en estos pacientes puede inducir gran pérdida visual, cuando se afecta la fovea^{39,40}. Tanto la cicatriz provocada por el láser como la atrófica pueden presentar un curso progresivo aumentando paulatinamente de tamaño⁴² y se han demostrado con diferentes longitudes de onda.

Por otro lado, en más del 72% de los ojos tratados, se ha demostrado una recurrencia de la NVC, secundaria al desarrollo de estrías de laca producidas por el láser²⁶. Aproximadamente, el 65% de las recurrencias suceden durante el primer año de seguimiento y, en la mitad de ellas, la recurrencia se localiza en el lado de la cicatriz más próximo a la fovea. Esto justifica un seguimiento cercano de estos pacientes para detectar y tratar a tiempo las recurrencias.

El mecanismo de la expansión de la cicatriz producida por el láser no está demostrado, pero se cree que los ojos miopes son más propensos a sufrir alargamientos mecánicos del complejo coriorretiniano, característicamente más adelgazado y atrófico en ojos afectados de miopía patológica. De hecho, la incidencia de expansión de la cicatriz del láser es mayor en ojos con MP (92-100%) que en ojos con otras patologías (63-70%)⁴⁰⁻⁴². Asimismo, se postula que la coroides y el EPR que rodean la NVC podrían ser sensibles a los efectos de la energía térmica aplicada indirectamente por la fotocoagulación, produciendo así la extensión de la cicatriz así como una importante disfunción retiniana.

Debido a las complicaciones y limitaciones del láser, se han aplicado otras opciones terapéuticas como la Terapia Fotodinámica (TFD) y la Terapia Transpupilar (TTT). Ambos son tratamientos comenzaron a aplicarse en membranas asociadas a la DMAE.

Un estudio piloto⁴³ demostró un posible potencial terapéutico de la **Terapia transpupilar** en membranas ocultas en DMAE. La TTT implica el uso de una longitud de onda de 810 nm de láser diodo, con un gran spot, sobre las

lesiones. Su aplicación en las NVC por MP es escasa debido a que éstas son generalmente del tipo clásico, de pequeño tamaño y presentan poco componente exudativo. En estos ojos con escaso o nulo acúmulo de fluido subretiniano, la TTT podría dañar la RNS. Adicionalmente, la absorción del láser diodo en la TTT depende de la cantidad de melanina presente. Los altos miopes presentan un EPR y una coroides muy atenuada, lo que implica una menor potencia del tratamiento.

Por otro lado, se ha intentado un tratamiento quirúrgico de las membranas miópicas. Existen dos técnicas: la extracción quirúrgica de la membrana y la traslocación foveal.

La **extracción quirúrgica de la membrana neovascular** resulta controvertida. Algunos autores obtienen mejoría visual tras la extracción de la lesión, aunque destacando un aumento en el daño del EPR tras la intervención^{44,45}. Otros trabajos han obtenido disminución media de visión tras extraer la membrana⁴⁶. Ruiz-Moreno et al⁴⁷ no detectan cambios visuales significativos en 22 ojos sometidos a extracción de la NVC miópica. No obstante, una de las complicaciones más limitantes de este tipo de cirugía es el aumento de la atrofia coriorretiniana, probablemente relacionada con el daño mecánico producido sobre el EPR y la coroides durante la cirugía.

La **traslocación macular** comprende dos técnicas enfocadas a mejorar la visión: la traslocación macular limitada y la traslocación macular con retinotomía de 360°. En la primera técnica se realiza un falso desprendimiento de retina (sin retinotomía) para desplazar la fovea de la lesión neovascular y, con ello, el punto de fijación. Tano et al⁷ y Glacet-Bernand et al⁴⁸ obtuvieron mejoría y estabilización visual en sus series, con tasas de recurrencia del 25% y 11% respectivamente.

En la segunda técnica se produce un desprendimiento completo de la retina mediante una retinotomía de 360°, con posterior rotación de la misma alrededor de la cabeza del nervio óptico. Así se consigue reposicionar la fovea en áreas maculares superiores. Tano et al⁷ obtuvo buenos resultados visuales en 28 ojos intervenidos. Sin embargo, destaca un 29% de casos de desprendimiento de retina en el postoperatorio.

Las técnicas quirúrgicas descritas son realmente agresivas, por lo que se necesita una valoración a largo plazo de sus resultados, en comparación con los obtenidos por otros tratamientos para la NVC miópica.

La **TFD** con Vysudine® es el único tratamiento aceptado para la NVC asociada a MP. Consiste en la aplicación intravenosa de un colorante fotosensible con tendencia a acumularse en la membrana neovascular. Esto se produce por el excelente aclaramiento del Vysudine® del torrente sanguíneo y su unión a lipoproteínas endoteliales de baja densidad en la CNV. A continuación, se produce la activación del colorante acumulado mediante la irradiación de la membrana con un láser diodo de 689 nm durante 83 segundos. Su principal mecanismo de acción es producir un daño selectivo sobre el endotelio coriocapilar.

El estudio VIP (Verteporfin In Photodynamic therapy)⁴⁹ es un protocolo controlado, aleatorizado, multicéntrico y enmascarado que se realizó en Europa y Norteamérica con el fin de describir los efectos de la TFD en membranas miópicas subfoveales, en comparación con un grupo placebo. Se reclutaron 120 ojos que fueron aleatoriamente distribuidos en dos grupos: el grupo TFD (81 ojos) o el grupo placebo (39 ojos). Las lesiones de los pacientes reclutados no superaron las 5400 micras de GLD y la visión inicial mínima debía ser 20/100. En caso de fuga angiográfica, la TFD se podía repetir cada 3 meses. A los 12 meses, se encontró un beneficio visual significativo en el grupo que había recibido TFD. El 72% de los ojos del grupo TFD, comparado con el 44% del grupo placebo perdieron menos de 8 letras ($p=0,01$), incluyendo a un 32% frente a un 15% de ojos que mejoraron al menos 5 letras respectivamente. La GLD del grupo TFD disminuyó en comparación al aumento encontrado en el grupo placebo ($p<0,01$). No obstante, estos beneficios visuales no hallaron significación estadística en el análisis realizado a los 24 meses⁵⁰. Estos protocolos demostraron que la TFD es un tratamiento bien tolerado.

De los 120 ojos iniciales, 59 fueron estudiados hasta los 36 meses⁵¹. Los resultados obtenidos indicaron que un 39% de los pacientes ganaron más de una línea de visión, un 32% perdieron al menos 8 letras y un 29% perdieron al

menos 3 líneas de visión, respecto a la visión inicial. Este estudio demostró beneficios visuales mantenidos durante tres años.

Otros autores han estudiado también los resultados de la TFD en las NVC miópica. Montero y Ruiz-Moreno⁵² estudiaron el efecto de la TFD en lesiones miópicas distribuyendo los pacientes en dos grupos de edad, con límite establecido en 55 años. Encontraron mejores resultados visuales en pacientes con menos de 56 años al inicio del tratamiento. La TFD se ha demostrado más efectiva en lesiones pequeñas, especialmente en pacientes jóvenes^{53,54}.

Del mismo modo, se ha objetivado un aumento del tejido fibrótico subretiniano tras la TFD, no necesariamente asociado a una disminución de visión en estos pacientes, correlacionado con el tamaño inicial de la membrana y del equivalente esférico inicial⁵⁵.

Estudios animales han sugerido un daño potencial en el EPR causado por la TFD⁵⁶. Del mismo modo, el estudio TAP (Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy study)⁵⁷ encontró un aumento de la atrofia en ojos tratados con varias sesiones de TFD.

Ergun et al⁵⁸ describieron la agudeza visual basal y la edad como factores pronósticos visuales en membranas miópicas tratadas con verteporfin.

Aunque la TFD es el único tratamiento institucionalmente aceptado para las membranas neovasculares miópicas, la necesidad de mejorar la visión, no sólo de evitar su pérdida, impulsa la búsqueda de nuevas alternativas a la TFD. Una de ellas ha sido la combinación de la TFD con la inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona (TIV), con resultados variables^{59,60}.

1.6. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la NVC miópica.

Desde la aprobación de la TFD, no se han desarrollado nuevos estudios farmacológicos que centren sus objetivos en tratar y mejorar la visión y la

calidad de vida de los pacientes afectos de NVC miópica. Resulta del todo alarmante este vacío científico puesto que esta patología afecta, entre otras, a personas jóvenes, laboralmente activas.

Es por este motivo, por el que la comunidad de retinólogos ha ido aplicando los nuevos tratamientos aprobados para la NVC asociada a DMAE, a pacientes con NVC secundaria a miopía degenerativa, sin ensayos multicéntricos que analicen sus resultados de eficacia y seguridad.

Se hace, por tanto, necesario explicar las vías de desarrollo de los nuevos tratamientos para la DMAE neovascular y así entender la aplicación clínica de los mismos a los ojos miopes.

En la DMAE exudativa, así como en la MP, la NVC se genera por un proceso de angiogénesis, es decir, de formación y maduración de nuevos vasos sanguíneos a través de un proceso de gemación o separación desde vasos ya existentes, en este caso, desde vasos coroideos.

Para que la angiogénesis tenga lugar, es necesario que exista un desequilibrio a favor de la señalización proangiogénica⁶¹⁻⁶⁴; bien porque exista un aumento los factores proangiogénicos o bien por una disminución de los factores antiangiogénicos.

En condiciones normales, las células endoteliales de los vasos coroideos, son resistentes a los estímulos angiogénicos; sin embargo, en la DMAE existen alteraciones previas como el engrosamiento o lesión de la membrana de Bruch, la presencia de drusas blandas confluentes o la disfunción del EPR que generan un entorno que facilita el inicio de la angiogénesis. En el caso de la MP, la fisiopatología no está muy bien descrita pero sí se ha encontrado daño en la membrana de Bruch y alteración del EPR en los pacientes afectos de NVC,

En los últimos años, se ha prestado especial atención a la angiogénesis en la DMAE, lo que ha llevado al desarrollo de nuevos fármacos para su forma húmeda.

1.6.1. Angiogénesis

La angiogénesis es un proceso múltiple estrechamente regulado por un balance dinámico de factores positivos y negativos. Los positivos incluyen: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos, angiopoyetinas, TGF- α y β , factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento del tejido conectivo e IL-8^{65,66}. Los factores negativos endógenos son la tromboespondina, angioestatinas, endostatinas y el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF)^{65,66}. Se considera al VEGF como el principal factor regulador positivo en el proceso de angiogénesis^{65,66}. Por ello, la mayoría de los nuevos tratamientos de enfermedades oculares con componente neovascular afectan a la vía angiogénica del VEGF.

En 1989, Ferrara et al⁶³ publicaron el aislamiento de un mitógeno endotelial celular en el sobrenadante de células hipofisarias bovinas, al que denominaron VEGF. Previamente, la misma proteína había sido descrita como un factor de permeabilidad vascular⁶⁴.

La familia del VEGF incluye al factor de crecimiento placentario y el VEGF-A hasta el VEGF-E, aunque el principal regulador angiogénico es el VEGF-A⁶⁷. Éste desempeña un papel crucial en la patogénesis de la DMAE exudativa, a través de sus efectos promotores de la angiogénesis y de la permeabilidad vascular, dos acontecimientos fundamentales en la DMAE neovascular.

De aquí en adelante, en esta revisión, el VEGF-A será nombrado como VEGF. El VEGF es una proteína dimérica (36-46 kD) glicosilada con una secuencia N-terminal y un dominio de unión a la heparina. El VEGF estimula la degradación de la membrana basal de las células endoteliales mediante la liberación de metaloproteasas de matriz (MMPs) y de activadores del plasminógeno (PAs). El estímulo hace que estas células migren y proliferen.

El VEGF se une a dos receptores con actividad tirosin-kinasa VEGFR1 y R2. Sin embargo parece que es el R2 el receptor que media la migración celular y la permeabilidad vascular. El R1 posee funciones no mitógenas como

la liberación de factores de crecimiento, quimiotaxis de monocitos y reclutamiento de células inflamatorias^{68,69}.

En los humanos, se han descrito cuatro isoformas principales de VEGF debidas a un proceso alternativo de *splicing* del mRNA (este mismo proceso puede formar variantes menores)⁷⁰. El tamaño de las isoformas varía en función del número de aminoácidos presentes (VEGF121, -165, -189, -206)⁷⁰⁻⁷³. Las más grandes (VEGF189 y -206) poseen una gran afinidad por la heparina y se encuentran unidas a la matriz extracelular. La más corta (VEGF121) carece de propiedades de unión a la heparina y es una proteína de difusión libre⁷⁴. La forma predominante (-165) tiene propiedades intermedias⁷⁴.

Todas las isoformas tienen una potencia similar para producir proliferación de células endoteliales, sin embargo, sólo VEGF-165 y -189 inducen neovascularización. VEGF-121 produce una intensa vasodilatación y permeabilidad vascular^{74,75}.

Existe además una variante menor libre que surge como resultado de la acción proteolítica del plasminógeno (proteasa muy abundante) sobre la isoforma 165, que recibe el nombre de VEGF-110. Esta variante es asimismo funcionalmente activa. Es decir, la actividad del VEGF no sólo está regulada por *splicing* del RNA, sino también por la proteólisis extracelular⁷⁴.

Se ha demostrado que el regulador principal de la expresión de VEGF es la hipoxia^{76,77}. Sin embargo, el VEGF desempeña asimismo un papel fundamental en la supervivencia de las células endoteliales (efecto neuroprotector) tras episodios isquémicos, a través del VEGFR-2⁷⁷.

Muchas células del ojo producen VEGF: las células endoteliales, los pericitos, las células del EPR, las células gliales, las ganglionares y las de Muller⁷⁶.

Numerosos datos experimentales indican una estrecha correlación entre el VEGF y la neovascularización coroidea secundaria a DMAE: en seres humanos, la concentración de VEGF en humor vítreo fue significativamente

más alta en pacientes con NVC que en controles sanos⁷⁸ y, además, se ha encontrado sobreexpresión de VEGF en EPR de pacientes con DMAE, en muestras procedentes de autopsias o membranas extirpadas quirúrgicamente⁷⁹. En primates, las inyecciones intravítreas de VEGF inducen proliferación de células endoteliales coroideas⁸⁰ y, en ratones, la sobreexpresión de VEGF en las células del EPR da lugar a la formación de una NVC⁸¹.

1.6.2. Tratamiento antiVEGF en DMAE. Ensayos clínicos con ranibizumab en DMAE.

La aproximación más frecuente al tratamiento antiVEGF en DMAE es la unión e inhibición del VEGF mediante aptámeros específicos, anticuerpos completos o fragmentos de los mismos.

El Pegaptanib sódico (Macugen®) (OSI Pharmaceuticals, Inc.) fue el primer antiVEGF aprobado para el tratamiento de la DMAE neovascular. Fue aceptado por la FDA en 2004. Se trata de un aptámero diseñado para unirse a las isoformas extracelulares de VEGF de 165 ó más aminoácidos (VEGF165 y mayores). La estructura tridimensional del aptámero le permite una unión específica de alta afinidad a estas isoformas.

El tratamiento con pegaptanib sódico requiere inyecciones intravítreas continuadas a intervalos de seis semanas.

El estudio VISION⁸² es un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego para evaluar el pagaptanib sódico como tratamiento de la DMAE neovascular en 1200 pacientes. Éstos fueron asignados de forma aleatoria a recibir placebo, 0,3mg, 1mg ó 3 mg de pegaptanib sódico administrado como inyecciones intravítreas cada 6 semanas durante 48 semanas. Los sujetos fueron reasignados de nuevo entre el grupo placebo y el resto en el segundo año. En total, 892 pacientes recibieron pegaptanib sódico y 298 placebo. Los grupos tratados con pegaptanib sódico 0.3 mg tuvieron un 73% de ojos que perdieron

menos de 15 letras en el primer año, en relación con el 60% de los casos tratados con placebo. Pegaptanib demostró ser menos efectivo durante el segundo año.

Los resultados de los ensayos clínicos VISION mostraron cierto efecto beneficioso en todos los tipos angiográficos de NVC secundaria a DMAE con un buen perfil de seguridad⁸².

Sin embargo, la proporción de pacientes que perdían más de tres líneas de visión (15 letras) al final del estudio era cercana al 40% a pesar de estar tratándose de forma continuada, lo que supone una importante limitación.

Ranibizumab (Lucentis®) (rhuFabV2; Genentech/Novartis) es un fragmento de anticuerpo monoclonal (Fab) humanizado de 48 kD, diseñado para su unión específica a todas las isoformas de VEGF, así como sus productos de degradación, con una penetración rápida en la retina tras su administración intravítrea⁸³.

El origen de ranibizumab está muy ligado al de bevacizumab (Avastin®) (Genentech/Roche). Ambos proceden de la humanización del mismo anticuerpo murino A.4.6.1.

Para conseguir bevacizumab, se aisló el fragmento de unión al antígeno (Fab) humanizado, al que se denominó Fab12. A éste, se le ensambló el anticuerpo (IgG) de longitud completa^{84,85}. Bevacizumab fue aprobado en 2004 para el tratamiento intravenoso del carcinoma metastático colorrectal, por lo que se prefirió una IgG de longitud completa, con mayor peso molecular y vida media.

En el diseño de ranibizumab se empleó la variante Fab humanizada anti-VEGF del mismo anticuerpo Mab A.4.6.1. No obstante, no se empleó la Fab12, sino otra variante diferente, llamada MB1.6^{86,87}.

Posteriormente se observó que la estructura Fab12 (la forma Fab del bevacizumab) tenía mayor grado de optimización que la estructura MB1.6. (constitutiva de ranibizumab), por lo que se efectuaron diversas variaciones

para conseguir la mayor potencia biológica posible del ranibizumab. Se consiguió así una potencia de 5 a 20 veces mayor⁸⁸. La figura 5 esquematiza el proceso de formación de bevacizumab y ranibizumab.

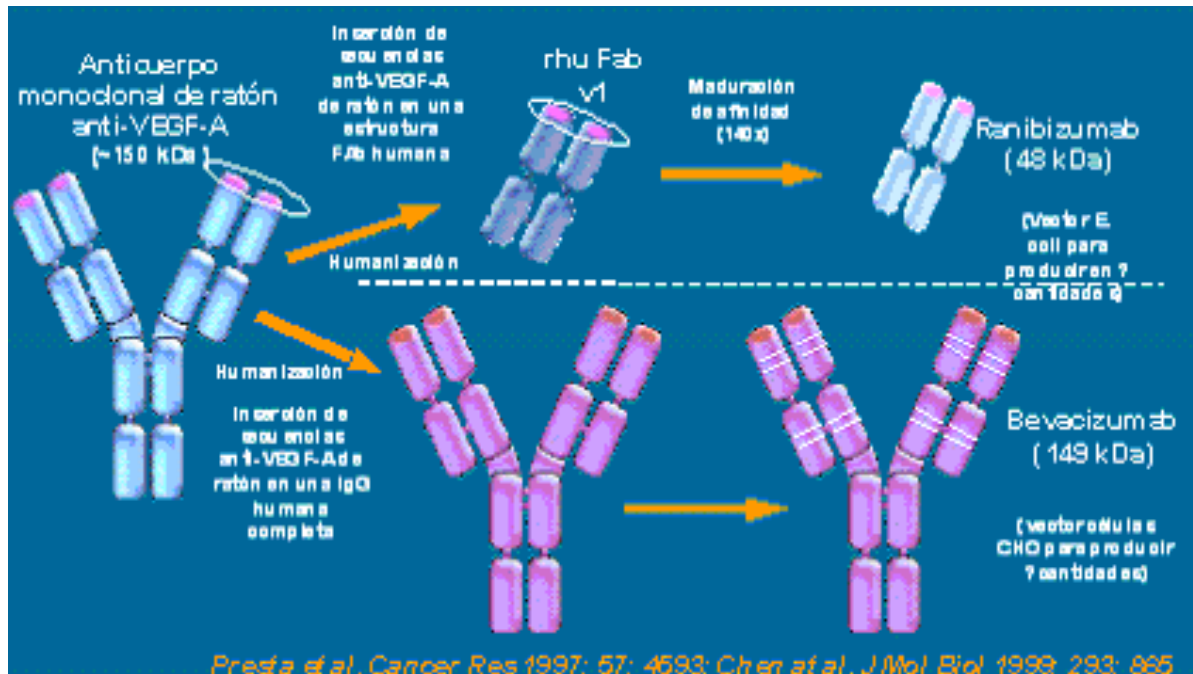


Figura 5. Proceso de formación de ranibizumab y bevacizumab.

La diferencia fundamental entre ambas moléculas es su peso molecular. Bevacizumab es un anticuerpo completo (150 kD) y ranibizumab es un fragmento del mismo (Fab, 48 kD). Esta diferencia de peso molecular conlleva distintos comportamientos intraoculares.

A priori, ranibizumab presenta una mejor penetración en las capas de la retina, dado que su menor peso molecular la hace más difusible. Se ha observado que existe un límite de exclusión retiniana en el ser humano de 76 kD. Esto implicaría que moléculas de mayor peso molecular se detienen en las capas limitante interna o plexiforme⁸⁹. Este hallazgo era compatible con la observación hecha en primates o conejos de que, mientras que las Fab penetraban de forma rápida y completa, la mayor parte de las IgG se detenían en la capa plexiforme o limitante interna⁹⁰.

Un menor peso molecular implica un menor riesgo de efectos secundarios sistémicos: la semivida sistémica de la Fab es de unas horas, mientras que la de la IgG de longitud completa es de hasta 3 semanas⁹¹. Habría, asimismo, una menor posibilidad de citotoxicidad celular o debida al complemento al emplear el fragmento de IgG⁹².

Sin embargo, un mayor tamaño molecular podría relacionarse con una mayor duración del efecto. La experimentación animal con Avastin intravítreo demostró la ausencia de toxicidad retiniana. Adicionalmente, Shahar et al⁹³ mostraron una buena penetración retiniana del anticuerpo completo de bevacizumab. La disponibilidad de bevacizumab, su bajo coste económico, y los buenos resultados visuales obtenidos^{94,95} han hecho que su uso off-label se extienda no sólo al tratamiento de la DMAE húmeda sino a otras patologías neovasculares oculares.

1.6.3. Ensayos clínicos con ranibizumab en DMAE.

La administración intravítrea de ranibizumab en modelos animales demostró la supresión de la neovascularización y la extravasación secundaria a NVC en primates, así como la prevención en el desarrollo de la NVC inducida por láser⁹⁶. No obstante, la NVC animal estaba provocada por rupturas en la membrana de Bruch producidas mediante láser, modelo animal que discutiblemente reproduce la patogenia de la DMAE húmeda. Por el contrario, si bien ya se ha mencionado el origen incierto de la NVC miópica, está demostrado que las fracturas en la membrana de Bruch están relacionadas con la aparición de NVC en altos miopes.

Un estudio inicial de fase I demostró que la dosis de 0.5 mg era la dosis intravítrea máxima tolerada. La limitación fundamental fue la inflamación ocular secundaria a la dosis⁹⁷. Sin embargo, se han inyectado dosis repetidas en aumento de hasta 2 mg de ranibizumab con una frecuencia de 2 semanas, sin documentarse inflamación clínicamente relevante⁹⁸. Aún no se ha aclarado el motivo de la inflamación descrita en el estudio de dosis única y su posterior

mejoría en el estudio de dosis en aumento. Adicionalmente, se demostró que las inyecciones intravítreas mensuales de 0.3 mg ó 0.5 mg producían una mejoría de la AV basal con una buena tolerancia⁹⁹.

Tras obtener resultados alentadores en los estudios de fase I y fase II⁹⁹ con ranibizumab, comenzaron protocolos de fase III.

Se han desarrollado dos grandes ensayos pivotaes multicéntricos, controlados, doble ciego, de 24 meses de duración, con dos poblaciones distintas de DMAE exudativa: MARINA¹⁰⁰ y ANCHOR¹⁰¹.

El estudio MARINA¹⁰⁰, estudió el efecto de ranibizumab intravítreo mensual (0.3 ó 0.5 mg) en pacientes con NVC mínimamente clásica u oculta, en comparación con un tratamiento placebo.

Se aleatorizó a 716 pacientes en tres grupos (0.3 mg, 0.5 mg de ranibizumab e inyección simulada). A los 12 meses, el porcentaje de pacientes que perdían menos de 15 letras era de 94.6% para 0.5 mg de ranibizumab y 62.6% para el tratamiento simulado. Un 33.8% del grupo de ranibizumab ganaban más de 15 letras, frente al 5% del grupo placebo. Adicionalmente, existía una ganancia de 6,5 y 7.2 letras respectivamente para los grupos de 0.3 mg y 0.5 mg a los 12 meses, frente a la pérdida 10.4 letras que experimentaron aquellos que recibieron una inyección simulada. Estos efectos beneficiosos en la AV se mantuvieron durante el segundo año de estudio.

Los efectos secundarios oculares descritos durante el seguimiento completo fueron la uveítis y la endoftalmitis. Cada uno afectaron a menos del 1,7% de los pacientes tratados con ranibizumab. Las complicaciones graves no oculares (ictus, infartos de miocardio, muertes de origen vascular o de causa no conocida) fueron muy similares en los tres grupos: 4.6% en los grupos de ranibizumab y 3,8% en el grupo simulado. Por el contrario, durante el segundo año de seguimiento, sí se observó un aumento de los fenómenos hemorrágicos no oculares en los grupos tratados con ranibizumab (5.5% en los tratados con inyección simulada frente a 8.8% en los tratados con 0.5 mg de ranibizumab).

El estudio ANCHOR¹⁰¹ aleatorizó a 423 pacientes con diagnóstico de NVC predominantemente clásica en tres grupos de tratamiento: 0.3 mg ó 0.5 mg de ranibizumab más TFD simulada y TFD más inyección intravítrea simulada. Los resultados visuales en relación a los pacientes que perdieron menos de 15 letras, que ganaron 15 letras o más, el cambio medio de AV a los 12 meses, así como el perfil de seguridad ocular y sistémico fueron similares a los obtenidos en el estudio MARINA¹⁰⁰, a pesar de tratarse de lesiones más agresivas que aquellas tratadas en MARINA¹⁰⁰.

Estos dos ensayos multicéntricos demostraron la eficacia de ranibizumab. No obstante, implicaban una pauta de tratamiento mensual, que suponía un incremento de los riesgos asociados a cada inyección. Por ello, se intentó reducir la frecuencia de tratamientos mediante nuevos ensayos clínicos (PIER¹⁰², PRONTO¹⁰³). El estudio PRONTO¹⁰³ administra una dosis de carga inicial (una inyección mensual durante los tres primeros meses). Y posteriormente se realiza una pauta flexible de tratamiento, guiada por la AV y, fundamentalmente, por el grosor macular determinado por OCT. A los 12 meses, la ganancia media fue de 9.3 letras. El 95% de los pacientes perdían menos de 15 letras y hasta un 35% ganaba más de 15 letras. La media de retratamientos fue de 5.6 (3 inyecciones de la dosis de carga y 2.6 inyecciones en la fase de mantenimiento posterior), en ausencia de efectos secundarios graves oculares o sistémicos.

En resumen, el ensayo PRONTO¹⁰³ demostró resultados similares a los dos grandes estudios pivotaes, con un menor número de inyecciones. Esto supuso una gran ventaja en cuanto que la DMAE exudativa es una enfermedad con un curso muy prolongado. Por tanto, la recomendación de tratamiento con ranibizumab para la NVC secundaria a DMAE se basa en una dosis inicial de carga seguida de inyecciones adicionales en función de la AV, así como del grosor macular, cuantificado mediante OCT.

1.6.4. AntiVEGF en NVC secundaria a MP

La primera evidencia científica de la presencia de VEGF en la neovascularización coroidea miópica fue aportada por Nguyen et al¹⁰⁴ en 2005. Nguyen emplea como antiVEGF el bevacizumab intravenoso en el tratamiento de dos pacientes con NVC miópica. Bevacizumab había sido aprobado un año antes como tratamiento intravenoso para el carcinoma metastático de colon. El autor emplea cuatro infusiones intravenosas de 5mg/kg de bevacizumab en dos pacientes, con excelente tolerancia sistémica en ambos. Nguyen no sólo obtiene una mejoría anatómica, demostrada por una disminución de fuga angiográfica de la NVC miópica, así como por un descenso del grosor macular central y del fluido subretiniano, sino también un incremento visual en ambos pacientes.

Los resultados hallados en estos dos casos sugieren que el antagonismo del VEGF con bevacizumab puede aportar beneficios en ojos afectados de NVC miópica. Es decir, el VEGF constituye un estímulo importante para la NVC en altos miopes.

Desde entonces, han sido numerosos los autores que han empleado bevacizumab como tratamiento intravítreo fuera de indicación (*off label*) en NVC miópicas obteniendo buenos resultados visuales¹⁰⁵⁻¹¹⁴. La aplicación de ranibizumab intravítreo *off label* en este tipo de lesiones ha sido algo más tardía pero también ha demostrado excelentes resultados clínicos sin complicaciones oculares o sistémicas asociadas¹⁰⁵⁻¹¹⁴. Todos estos trabajos serán expuestos más adelante.

En 2008, Chan et al¹¹⁵ actualizado estudiaron los cambios en la concentración del VEGF₁₆₅ y del factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) en el humor acuoso de 17 ojos afectados de NVC miópica tras una inyección de bevacizumab intravítreo. Chan detectó un descenso significativo de los niveles en acuoso de VEGF, así como un aumento también significativo de la concentración de PEDF a los dos meses de la inyección de bevacizumab. Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el escaso seguimiento, la determinación de una única isoforma de VEGF y el hecho de que las muestras para estudio se obtengan del humor acuoso. No obstante, demuestra el efecto

beneficioso de bevacizumab en las concentraciones de humor acuoso de factores angiogénicos (VEGF165) y antiangiogénicos (PEDF).

Hasta ahora, no se han realizado estudios multicéntricos aleatorizados comparativos con estos fármacos en este tipo de población afecta. Esto lleva asociada una falta de consenso internacional respecto al protocolo de tratamiento más beneficioso y con menos riesgos para el paciente.

Este es el motivo por el que se han empleado distintas dosis intravítreas de bevacizumab y diversos protocolos de frecuencia de administración de los antiVEGF¹⁰⁵⁻¹¹⁴. Con frecuencia, los autores han estudiado los resultados de estos dos antiVEGF indicando una primera inyección intravítrea, con retratamientos en función de la presencia de hallazgos clínicos de empeoramiento (retratamiento *Pro Re Nata* (PRN))^{105-108,110,113,114}. Sin embargo, otros autores han preferido comenzar el tratamiento con una inyección intravítrea mensual durante los tres primeros meses (similar a la dosis de carga recomendada con ranibizumab para DMAE exudativa) y posteriores retratamientos PRN^{109,111,112} o bien con otras tres inyecciones intravítreas mensuales consecutivas¹¹⁰. También existen trabajos comparativos de pautas de bevacizumab (1+PRN *versus* 3+PRN)^{113,114}.

Todos ellos han obtenido resultados muy esperanzadores, lo que permite replantear la indicación absoluta de la TFD como primer tratamiento aprobado de línea en esta patología. Recordemos que la TFD ha demostrado ser efectiva en prevenir una pérdida visual mayor a 8 letras en NVC miópica a los 12 meses de seguimiento. No obstante, el efecto de la TFD no se mantuvo al final de segundo año de estudio⁵⁰.

Un tratamiento como la TFD, que demuestra evitar la pérdida visual en NVC miópicas, puede no cumplir las expectativas de pacientes afectados y de oftalmólogos, centrados en obtener la mayor recuperación visual posible. Por ello, el incremento visual encontrado por varios autores con bevacizumab intravítreo, ha provocado un cambio de tratamiento desde la TFD al uso *off-label* de antiVEGFs (pegaptanib sódico, bevacizumab y ranibizumab)¹⁰⁹⁻¹³⁰.

Los estudios realizados con pegaptanib sódico en NVC miópicas son muy escasos¹¹⁶ y, aunque demuestran buenos resultados, no cuentan con la experiencia aportada por bevacizumab mayoritariamente, o ranibizumab. Con independencia hay que resaltar que ninguno de estos antiVEGF están actualmente aprobados para el tratamiento de la NVC miópicas.

Este estudio prospectivo tiene como objetivo evaluar el efecto de ranibizumab intravítreo en el tratamiento de la NVC miópica empleando una dosis y una frecuencia de administración similar a la recomendada para la DMAE exudativa. Asimismo, se intentan identificar los posibles factores que pudieran resultar predictivos de la agudeza visual final y de la necesidad de retratamientos.

2. Objetivos.

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de esta tesis es estudiar el cambio en la mejor agudeza visual corregida durante el seguimiento de pacientes diagnosticados de NVC miópica activa tratados con ranibizumab mediante una dosis de carga inicial de una inyección al mes durante los tres primeros meses seguido de retratamientos *pro re nata*.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.2.1. Evaluar el comportamiento del grosor retiniano y del tamaño de la NVC durante el tratamiento con ranibizumab.

2.2.2. Evaluar la media de inyecciones de ranibizumab.

2.2.3. Describir los factores basales que puedan influir en la agudeza visual final.

2.2.3. Describir los factores basales que puedan influir en el número de retratamientos.

2.2.4. Estudiar el comportamiento de la atrofia retinocoroidea.

2.2.5. Estudiar la aparición de acontecimientos adversos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio.

Se diseñó un estudio observacional de cohortes prospectivo, no comparativo sobre pacientes consecutivos diagnosticados de neovascularización coroidea subfoveal y no subfoveal secundaria a miopía patológica tratados con ranibizumab intravítreo en el Hospital Clínico Universitario San Carlos, desde junio de 2007 hasta septiembre de 2009.

El trabajo se ha realizado según los principios éticos de la Declaración de Helsinki. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario San Carlos (anexo II). Todos los pacientes fueron informados de las características de este estudio de investigación y todos ellos dieron su consentimiento por escrito no sólo para participar en el estudio, sino también para el análisis de los resultados obtenidos.

3.2. Selección de pacientes

La población de estudio ambulatoria incluye a un grupo de adultos con NVC miópica subfoveal o no subfoveal activa primaria o recurrente, con o sin tratamientos previos para esta patología.

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres con 18 años o más.
- Equivalente esférico (EE) mínimo de -6 dioptrías con signos retinianos de miopía patológica (cono miópico, estafiloma, atrofia de la coroides y del EPR y/o estrías de laca).
- Se admiten pacientes intervenidos de cirugía refractiva o de cataratas, siempre que se disponga de una exploración inmediatamente anterior a la intervención que confirme un EE de al menos -6D con los signos retinianos de miopía patológica descritos en el apartado anterior.
- Presencia de NVC miópica subfoveal y yuxtafoveal primaria o recurrente activa. El criterio de actividad se establece como la presencia de fuga de contraste en la Angiografía con Fluoresceína y/o la determinación de

edema intra o subretiniano en la tomografía de coherencia óptica (OCT). El área total de la NVC debe ser superior al 50% de la lesión total (en lesiones hemorrágicas o con fibrosis asociada).

- La mejor agudeza visual corregida (MAVC) mínima debe ser 24 letras. No se establece límite máximo de puntuación para la MAVC.
- Pacientes previamente tratados con TFD con al menos tres meses desde la última sesión. Se admiten asimismo ojos ya tratados con otro antiVEGF distinto de ranibizumab o bevacizumab, como el pegaptanib sódico, siempre que hayan transcurrido un mínimo de dos meses desde la última inyección. También se admiten ojos que hayan recibido tratamiento combinado de TFD y pegaptanib sódico. Los pacientes que hayan recibido alguna inyección intravítrea de corticoides se incluyen con un tiempo mínimo de 6 meses desde la última inyección.
- Pacientes en situación de otorgar voluntariamente su consentimiento por escrito (ver consentimiento informado en anexo III)
- Pacientes con voluntad y capacidad para cumplir los requerimientos del estudio.

Criterios de exclusión

- Presencia de NVC activa no secundaria a MP (DMAE, histoplasmosis ocular, estrías angioides, trauma, retinocoroiditis).
- Patología oftalmológica diferente de la NVC miópica que pudiera comprometer tanto la visión del paciente o su fijación durante el estudio.
- Presencia de fibrosis, hemorragia, desprendimiento del EPR u otras lesiones hipofluorescentes que oculten más del 50% de la lesión total.
- Desgarros del EPR.
- Antecedente quirúrgico reciente (1 mes).
- Inflamación intraocular activa en el mes previo a comenzar el estudio.
- Glaucoma no controlado ($PIO \geq 25$ mmHg con tratamiento tópico de dos fármacos antiglaucomatosos).
- Antecedente quirúrgico de desprendimiento de retina.
- Tratamientos previos con ranibizumab o bevacizumab.

- Situación ocular que imposibilite la correcta adquisición de datos en la retinografía, OCT o AFG (longitud axial excesiva, opacidad de medios, mala dilatación pupilar)
- A nivel sistémico, pacientes con episodios tromboembólicos pasados o enfermedad cardiovascular severa no controlada.
- Alergia a fluoresceína o a los fármacos empleados para la determinación de la PIO, la dilatación pupilar o el tratamiento postinyección.
- Mujeres fértiles con intención de quedarse embarazadas y sin la contracepción adecuadas. Mujeres embarazadas o en período de lactancia. Este criterio se establece en base a las recomendaciones reflejadas en la ficha técnica de ranibizumab (anexo IV).

3.3. Variables a estudio.

3.3.1. Variables dependientes o de resultado: estudiar el cambio en la mejor agudeza visual corregida durante el seguimiento de pacientes diagnosticados de NVC miópica activa tratados con 3 dosis iniciales de ranibizumab (recomendación aprobada en el tratamiento de la DMAE exudativa con ranibizumab (anexo IV) y posteriores retratamientos *pro re nata*.

3.3.2. Variables independientes: estudiar la variable principal desde distintos enfoques, las variables anatómicas (grosor retiniano central, GLD y área lesional), los tratamientos intravítreos, los factores pronósticos que influyen en la visión final y en la necesidad de retratamientos, los cambios anatómicos de atrofia lesionales y perilesionales.

3.4. Diseño.

3.4.1. Pruebas diagnósticas en la NVC miópica activa.

3.4.1.1. Agudeza visual.

Un explorador experimentado emplea un protocolo de refracción estandarizado¹¹⁷ para la obtención de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de cada paciente. La MAVC en letras se obtiene mediante una puntuación de agudeza visual medida en un optotipo ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a 4 metros¹¹⁷.

Para la determinación de la agudeza visual se ha empleado una tarjeta de lectura del optotipo ETDRS (Lea SymbolsTM. Precision Vision. USA) dentro de una caja con retroiluminación de medidas 62,9 cm x 65,4 cm x 17,8 cm (Chart IlluminatorTM. Precision Vision.USA), situada a una altura de 125 cm del suelo, en el interior de una habitación en condiciones mesópicas.

Una vez encontrada la graduación óptima para cada paciente mediante un protocolo de refracción estándar¹¹⁷, comienza la evaluación visual. El test se empieza a una distancia de 4 metros, explicando al paciente que en cada línea hay cinco letras. Se pide al paciente que lea despacio cada letra de izquierda a derecha y se le permite girar la cabeza para intentar ver mejor el test, volviendo atrás si pierde momentáneamente la fijación.

El explorador anota cada letra como correcta o equivocada. Si el paciente no ve correctamente 3 o más letras de una fila, se detiene el test y se realiza el test a 1 metro, de forma similar a la descrita a 4 metros, anotando las letras que ve el paciente hasta la sexta fila. Si concurriera la situación de que, estando el paciente a 1 metro, leyera correctamente las seis filas completas, se reinicia el test a 4 metros.

A continuación, se calcula la puntuación de la siguiente manera: si el paciente ha leído 4 letras o más a 4 metros, la puntuación resulta de sumar el número total de letras leídas a 4 metros más el valor numérico de 30; si el paciente lee 3 o menos letras a 4 metros, la puntuación es el total de la suma del número de letras leídas a 1 metro más el número de letras (1, 2 ó 3) leídas a 4 metros.

Cada valor numérico de MAVC en letras tiene su equivalencia expresada en fracción o valor decimal (VER ANEXO V).

3.4.1.2. Retinografía.

Se realiza una retinografía del campo 2 (campos estándar ETDRS), centrado en la mácula en todas las visitas empleando una cámara Canon (Canon CD-DGi, non-mydratic retinal camera).

Previo a la obtención de la retinografía, se dilata la pupila del paciente con colirio de tropicamida con o sin fenilefrina (Colircusí Tropicamida. Alcon Cusí SA. Barcelona. España y Colircusí Fenilefrina. Alcon Cusí SA. Barcelona. España) una gota cada diez minutos durante media hora, con el fin de obtener

la mayor dilatación pupilar posible. En la mayoría de los casos será necesario miopizar la lente de la cámara para conseguir imágenes nítidas en los ojos altos miopes con ejes axiales aumentados por la miopía patológica. También se puede ladear la cabeza del paciente hacia el lado contrario al ojo explorado para intentar reducir la distancia de la retina a la lente.

Cualquier causa que impida una correcta obtención de las imágenes (excesivo eje axial, opacidades corneales, cristalinianas o vítreas...) será motivo de exclusión del estudio.

Las fotografías son guardadas digitalmente en el archivo de imágenes de cada paciente en el sistema HRA (Heidelberg Retinal Angiography, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).

3.4.1.3. Angiografía con fluoresceína.

La angiografía con fluoresceína (AFG) se realiza con un angiógrafo HRA-II (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), con un sistema Eye Explorer versión 1.4.1.0 para el almacenamiento de datos.

Con una buena dilatación pupilar, previa conformidad del paciente, Se procede a la canalización de una vena antecubital mediante un catéter de 23G de tipo palometa. Una vez lavada la vena, se inyectan 5ml de fluoresceína al 10% (Fluoresceína sódica, Fluoresceína Oculos 10%, solución inyectable. Novartis Pharma SAS), si es posible, en menos de 5 segundos y se procede a la obtención de fotografías entre los 15-45 segundos, a los 90 segundos y 5 y 10 minutos tras la inyección del contraste

Todas las fotografías realizadas con fluoresceína (AFG) se realizan en el campo 2, centrado en mácula, con un área de 30°. Para incrementar la resolución de la imagen en estos ojos altos miopes se ha miopizado la lente (hasta -25 D) y se ha empleado la herramienta de media de 25 imágenes que provee el sistema HRA.

En la visita basal, se realiza una AFG para confirmar el diagnóstico de NVC. La AFG evidencia la presencia y localización de la NVC miópica, la presencia de fuga de contraste (signo de actividad) y posibilita la clasificación

angiográfica, la medición del área de la lesión (mm^3) y del diámetro (micras) mayor de la misma (GLD: *greatest linear dimension*).

Siguiendo las guías habituales¹¹⁸, todas las NVC miópicas del estudio se clasificaron por definición como predominantemente clásicas. Es decir, el componente clásico, que se define como un área bien delimitada de hiperfluorescencia en la fase inicial, con escape de colorante en la fase tardía, supone más del 50% de la lesión neovascular total.

La actividad angiográfica de la lesión queda definida por la presencia de fuga de contraste a comparar el comportamiento de la NVC en tiempos tardíos del angiograma respecto a los minutos iniciales.

Respecto a la localización, la NVC miópica se define como subfoveal si está situada en el centro geográfico de la mácula y no subfoveal cuando el borde de la lesión se sitúa a 200 micras o más del centro de la mácula.

No se emplearon otros contrastes para la realización de las angiografías.

3.4.1.4. Tomografía de coherencia óptica.

Se ha empleado un OCT Stratus de tercera generación (Stratus, Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA, Estados Unidos) en su versión 3.0.

La adquisición de cada tomografía se realiza en tres pasos: seleccionar la imagen (eligiendo el modo de barrido mediante la herramienta scan mode), congelar la misma (mediante el botón freeze without flash) y guardarla (modo save).

Para asegurar una correcta fijación del paciente, se le pide al mismo que determine en el objetivo si el punto de intersección de las líneas rojas de la tomografía, coincide con el centro de la tarjeta verde de fijación; si es así, no es necesario un ajuste posterior. Si no consigue ver el punto de intersección de los cortes radiales rojos, se le pide que mire al centro de la tarjeta de fijación verde, y el explorador ajusta el punto de intersección para hacerlo coincidir con el centro de la tarjeta de fijación verde. Si el paciente tampoco puede ver el centro de la tarjeta de fijación verde, se le pide que mire de frente y es el explorador el

que intenta hacer coincidir el punto de intersección de los cortes radiales con el centro de la mácula.

Se realiza, en primer lugar, una estrategia rápida con seis medidas lineales radiales de 6mm, de baja densidad y baja resolución (*Fast Macular Thickness Map*), para determinar cuantitativamente el grosor de la mácula. Se toma el valor del área de 1 mm situada en el subcampo central, es decir el valor de *Central Macular Thickness* (CMT). Es fundamental verificar que el sistema ha identificado correctamente los límites de la membrana limitante interna (MLI) y del EPR. Si no fuese así, se repite al análisis. Esto cobra especial importancia en los altos miopes ya que la gran longitud axial del globo ocular puede condicionar una mala identificación de los límites de reconocimiento de la MLI y del EPR y, con ello, un valor erróneo del espesor retiniano.

En aquellos ojos miopes con longitudes axiales que imposibilitan una delineación automática adecuada de los márgenes a medir por el OCT, dos exploradores experimentados realizan la determinación del grosor foveal central manualmente. En caso de divergencia, se solicita la opinión de un tercer explorador.

Posteriormente, se realiza una exploración cualitativa con seis medidas lentas de alta densidad y alta resolución (*Macular Thickness Map*). Esta exploración no es tan útil para determinar el grosor macular ya que el movimiento ocular es mayor, pero permite una mejor apreciación cualitativa de la mácula. Así se observa la presencia o ausencia de edema intrarretiniano, líquido subretiniano y/o desprendimiento del EPR, considerados signos tomográficos de actividad y progresión de la lesión miópica. El edema intrarretiniano se define como la presencia de espacios hiporreflectantes (color oscuro) en el espesor de la retina neurosensorial; el líquido subretiniano como un espacio hiporreflectante situado entre la retina neurosensorial y el EPR y, por último, el desprendimiento del EPR, como una elevación del EPR.

Se puede optimizar la resolución de la imagen tomográfica para producir una señal más intensa y una mejor calidad de la imagen. Las imágenes de mayor calidad son más definidas y contienen un mayor predominio de color rojo

y amarillo. Para ello, se puede ajustar el desplazamiento Z (posición axial) del barrido y, por otra parte, optimizar la intensidad de la señal interferométrica igualando la polarización de luz reflejada de la retina, mediante el botón *Optimize* (optimizar).

3.4.2. Esquema de visitas.

3.4.2.1. Visita 0, basal ó de screening.

Después de que el paciente firme voluntariamente el consentimiento informado, se realiza la visita basal o de sceening (visita 0). En esta visita se comprueba el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión y se procede a la determinación de la MAVC en letras, medida con un optotipo ETDRS (Early Treatment Diabetic retinopathy Study) situado inicialmente a 4 metros de los ojos del paciente. Un explorador experimentado determina la MAVC siguiendo los protocolos de refracción universales.

Posteriormente, se realiza una exploración ocular completa que incluye: determinación del EE, biomicroscopía del segmento anterior ocular, presión intraocular (PIO), exploración de fondo de ojo bajo dilatación pupilar con tropicamida con o sin fenilefrina (de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente), prestando especial atención no sólo al área macular sino también a la retina periférica, en busca de posibles lesiones predisponentes de desprendimiento o desgarros de retina. Se realiza una retinografía del área macular, así como una AFG y un OCT.

3.4.2.2. Seguimiento

Después de la visita basal, se realizan visitas mensuales consecutivas hasta el final del estudio. Todas las visitas incluyen la determinación de la MAVC, BMC, PIO, fondo de ojo bajo dilatación, retinografía y OCT macular. Se realiza una AFG en la visita 3, visita 12 y visita final del estudio, así como en cualquier visita siempre que existan dudas sobre la progresión o actividad de la NVC miópica.

3.5. Tratamientos

3.5.1. Dosis de carga y criterios de retratamiento.

Todos los pacientes recibieron tres inyecciones intravítreas de 0,5mg de ranibizumab en las visitas 0, 1 y 2, con un intervalo aproximado de un mes (dosis de carga). A partir de la visita 3 y de forma mensual (en cada visita), se considera la necesidad de retratamiento con ranibizumab intravítreo siempre se demuestre actividad anatómica, definida como la presencia de edema intra o subretiniano en la OCT y/o fuga angiográfica de la NVC. La pérdida de agudeza visual de más de cinco letras respecto a la mejor agudeza visual conseguida es criterio de retratamiento siempre que se evidencie actividad anatómica.

Se considera necesaria la realización de una AFG aclaratoria de la actividad de la NVC, en cualquier visita, siempre que se den alguno de los siguientes supuestos:

- La imagen de la OCT plantea dudas diagnósticas de la presencia o no de edema y/o fluido.
- Empeoramiento visual de 5 letras o más respecto a la mejor agudeza visual obtenida o bien aumento subjetivo de la sintomatología visual del paciente sin clara evidencia de edema en la OCT
- Presencia de nuevo sangrado o crecimiento claro de la NVC determinado en la funduscopia o la retinografía
- Edema macular quístico estable tras tres retratamientos consecutivos.

Los retratamientos podrán interrumpirse a criterio del investigador en caso de edema macular quístico inalterable tras tres inyecciones consecutivas de ranibizumab, siempre que no haya un empeoramiento visual objetivo o subjetivo por parte del paciente y/o un empeoramiento angiográfico de la NVC. En este supuesto, en las visitas posteriores a la interrupción del tratamiento, se

aplican los criterios de retratamiento generales arriba expuestos.

3.5.2. Técnica de inyección intravítrea.

Las inyecciones intravítreas de ranibizumab se hace en el ambiente estéril del quirófano bajo estrictas medidas higiénico-estériles. siguiendo las recomendaciones habituales ¹¹⁹.

En el antequirófano, se aplica, en el ojo a tratar, una gota de colirio anestésico (Colircusí Anestésico Doble, 1mg de tetracaína clorhidrato y 4mg de oxibuprocaina clorhidrato por cada ml. Alcon Cusí SA. Barcelona. España). Un minuto después, se instila una gota de povidona yodada (Povidona Yodada, Meda Pharma Sav, Meda Manufacturing. Burdeos. Francia) diluída al 50%. Tras cinco minutos, ya en el quirófano con el paciente en decúbito supino, se realiza un lavado a fondo de la región periorcular, prestando especial atención a los párpados y las pestañas. Se coloca un paño fenestrado que exponga únicamente el campo esterilizado y se procede a la separación de los párpados mediante un blefaróstato estéril.

A continuación, sobre la zona de inyección, se aplica una hemosteta impregnada en lidocaína al 2% (Lidocaína 2% Inyectable. Braun) durante unos segundos. Se marca en la esclera el punto exacto de inyección, determinado por un compás: a 3.5mm del limbo en ojos pseudofáquicos y a 3.75- 4mm en ojos fáquicos. Se prefiere realizar la inyección en los cuadrantes inferiores, comenzando por el inferotemporal, de mejor acceso. Para las siguientes inyecciones, se va rotando el punto de inyección, de manera aleatoria, en la medida de lo posible en los campos inferiores.

Se extrae el ranibizumab del vial usando una jeringa de tuberculina con una aguja con filtro de 5 micras. Esta aguja es reemplazada por una aguja del calibre 30 gauge para inyectar lentamente 0.05 ml de ranibizumab 0.5 mg en el centro de la cavidad vítrea (figura 6). Concluido el paso del fármaco al vítreo, y tras retirar la jeringa, se presiona el punto de inyección durante uno o dos minutos para evitar el reflujo subconjuntival de ranibizumab.



Figura 6. Kit de ranibizumab que incluye el vial de ranibizumab, una aguja de 18G con filtro (5 micras), una jeringa de 1 ml y una aguja de 30G.

A continuación, se procede a la comprobación de la percepción de luz por parte del paciente. Si existe la percepción de luz, se instila nuevamente povidona yodada diluida y una gota de tobramicina (Tobrex, Tobramicina. Alcon Cusí SA. Barcelona, España) minutos después.

Como tratamiento postoperatorio, se prescribe una gota de colirio de tobramicina, tres veces al día durante tres días consecutivos. Se instruye al paciente sobre la necesidad de acudir a urgencias si evidencian signos o síntomas de alarma (dolor ocular intenso, aumento de secreciones, enrojecimiento ocular importante y pérdida de visión brusca). Las instrucciones y signos de alarma se especifican en la hoja de alta estándar entregada a los pacientes.

3.6. Seguridad.

En cada visita, se registra la aparición de acontecimientos adversos (AA). Se define acontecimiento adverso la aparición o empeoramiento de cualquier signo, síntoma o estado clínico indeseable que se produzca después del inicio de la medicación de estudio. Las enfermedades o condiciones médicas presentes antes de iniciar el tratamiento con ranibizumab sólo se considerarán acontecimientos adversos si empeoran tras comenzar el tratamiento del estudio.

Si se considera que el AA es severo, tanto a nivel ocular como sistémico, se procede a la retirada inmediata del paciente del estudio, así como a su pronta valoración por el facultativo pertinente (en casos de AA sistémicos). Son AA severos oculares: vitritis significativa, endoftalmitis, desprendimiento de retina, hemorragia vítrea, cirugía intraocular y hemorragia subfoveal que constituya más del 50% de la lesión. A nivel sistémico, pueden destacarse: accidente cerebrovascular, incluyendo los accidentes isquémicos transitorios, infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable y procesos neoplásicos malignos.

El paciente puede abandonar el estudio siempre que lo desee, mediante la retirada del consentimiento o el abandono voluntario. La pérdida de seguimiento del paciente supone la retirada del mismo del estudio. Es este caso particular, si no se ha conseguido un seguimiento mínimo de 6 meses, los datos resultantes de dicho paciente no se emplean en el análisis.

En estos casos, se ofrece al paciente tratamiento alternativo con Terapia Fotodinámica.

3.7. Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartil (p25-p75) y rango.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la varianza (ANOVA). Mediante esta técnica se han evaluado las diferencias de medias debido al efecto individual, o principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones. Se corrigió el nivel de significación

a posteriori (en comparación de pares) con el test de Bonferroni. En la comparación de los parámetros en el tiempo se contrastó la hipótesis de la media de las diferencias con el test de la *t* de Student para datos emparejados, en comparaciones dos a dos y con el análisis de la varianza para medidas repetidas en el tiempo.

La asociación de las variables cuantitativas se evalúa con el coeficiente de correlación de Pearson.

Se estimó la función de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para la variable de retratamiento. Se presenta la gráfica de la curva estimada.

Se ajustaron modelos de regresión logística (necesidad de retratamiento) y lineal (agudeza final) para evaluar los factores predictivos asociados a la presencia de eventos. Se estableció una estrategia de construcción del modelo a partir de las variables que en el análisis univariado presentaron $p < 0,05$ en los contrastes de hipótesis. Se presentan las “odds ratios” (razón de ventajas) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) y los parámetros beta (diferencia de medias absolutas). En ambos modelos se analizó la población por ITT (intención de tratar) para todos los pacientes evaluados. Cuando no se obtenía dato se arrastraba la última observación (método LOCF “last observation carried forward”).

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 15.0¹²⁰.

4. RESULTADOS

4.1. Datos demográficos y características generales.

Se han reclutado 67 ojos de 67 pacientes entre junio de 2007 y septiembre de 2009. Los pacientes han sido estudiados hasta febrero de 2010. En la población de estudio había 50 mujeres (76,6%) y 17 hombres (25,4%). La edad media fue de 59 (12,8; Rango 32-86) años. El EE medio fue -11,5 (3,3; Rango -6,8 a -20) dioptrías. El seguimiento medio fue de 15,9 (5,4; Rango 6-27) meses. El seguimiento mediano fue 16 meses. Todos los pacientes completaron el estudio. Todos los ojos recibieron las 3 inyecciones intravítreas iniciales de ranibizumab. Los principales datos demográficos, variables basales y distribución del seguimiento aparecen a continuación en las tablas 1, 2 y 3 y la gráfica 1.

Tabla 1. Datos demográficos de los 67 pacientes del estudio.

Variables	Nº de casos (%)
SEXO (mujeres)	50 (76,6)
EDAD (años) *	59 (12,8)
Ojos derechos	33 (49,3)
EE dioptrías*	-11,5 (3,3)
Cirugía de catarata previa	13 (19,4)
Cirugía Refractiva previa	3 (4,5)
Ojos naïve	25 (37,3)
Ojos tratados previamente:	42 (62,7)
Pegabtanib sódico*	6 (9); 0,3 (1,2)
TFD*	42 (100); 1,15 (1,3)

* Datos expresados en número de casos (%); media (Desviación estándar)

EE: equivalente esférico

TFD: Terapia Fotodinámica.

Tabla 2. Características funduscópicas basales de los 67 pacientes del estudio.

Variables	N (%)
Parénquima atigrado (vs no atigrado)	33 (49,3)
Estría de laca	3 (4,5)
Atrofia foveal parcheada y/o difusa:	
Presencia (vs ausencia)	39 (58,2)
Pigmento foveal	22 (32,9)

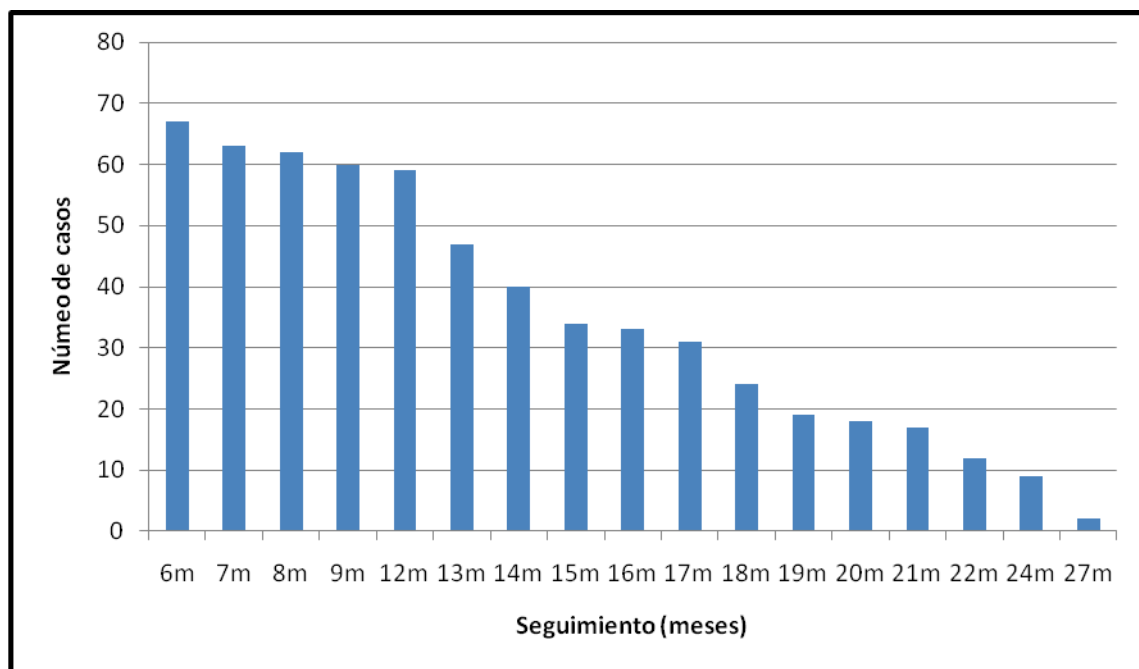


Figura 7. Distribución del seguimiento de los 67 pacientes durante el estudio.

Tabla 3. Características basales de las 67 membranas miópicas.

Variables	N (%)
Clasificación angiográfica:	
Predominantemente clásica	67 (100,0)
Localización:	
Subfoveal	40 (59,7)
No subfoveal	27 (40,3)
Área en mm ³ *	1,8 (1,8); 0,7 , 2,4
GLD (micras)**	1,7 (0,8)
Grosor macular central por OCT (micras)**	308,5 (87,4)
EMQ	3 (4,5)
Fibrosis	10 (15)

* Datos expresados en Media (Desviación estándar; P25 , P75)

**Datos expresados en Media (Desviación estándar)

GLD: *Greatest Linear Dimension*.

EMQ: edema macular quístico.

4.2. Resultados visuales.

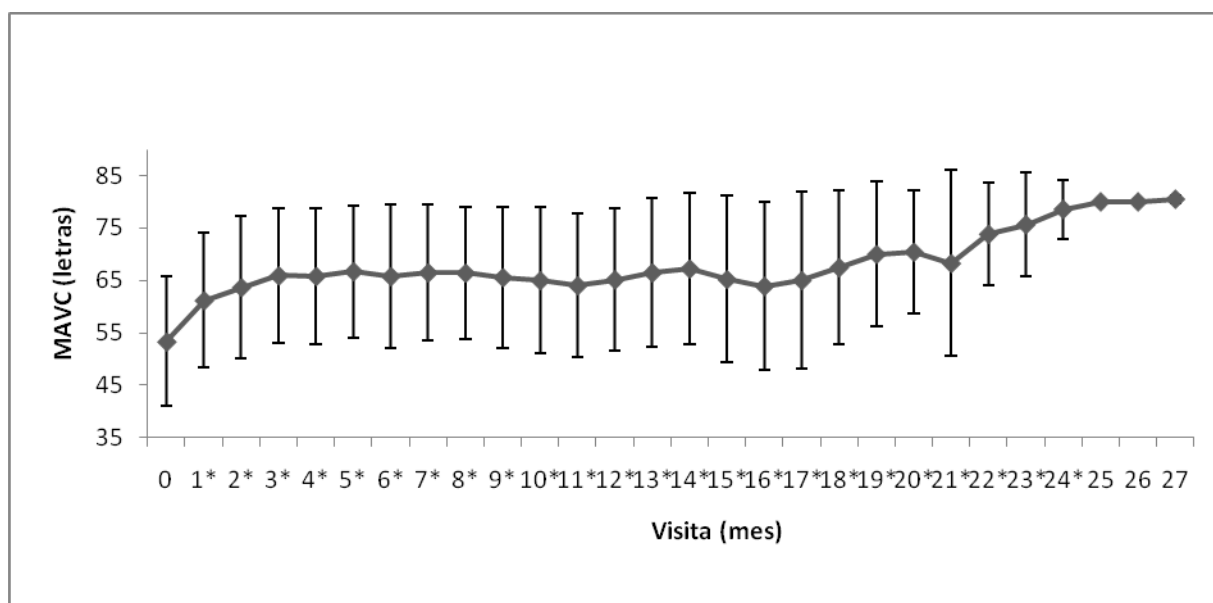
4.2.1. Resultados visuales generales.

La MAVC basal media fue de 53,4 (12,4) letras (véase abreviado ocasionalmente como lt). Después de la primera, segunda y tercera inyección

intravítrea, ascendió a 61,2 (12,8) letras, 63,7 (13,5) letras y 65,9 (12,8) letras, respectivamente. A los 12 meses (n=59), la MAVC media fue de 65,2 (13,5) letras. A los 21 meses (n=17) fue de 68,3 (17,8). A los 24 meses (n=9) ascendió a 78,6 (5,6) y al final del estudio (n=67), la MAVC media fue de 65,4 (16,1) letras.

Se aprecia un aumento en la agudeza visual media de 7,8 (IC 95% -10,2;-5,4; $p=0,001$) letras tras la primera inyección de ranibizumab, de 2,5 (IC 95% -4,0;-0,9; $p=0,002$) letras tras la segunda respecto a la visita previa y de 2,2 (IC 95% -3,8;-0,7; $p=0,005$) letras tras el tercer ranibizumab intravítreo respecto a la visita inmediatamente precedente. El aumento visual después de la dosis de carga asciende a 12,5 (IC 95% -10,2;-5,4; $p=0,001$) letras. A los 12 meses (n=59) es de 12,4 (IC 95% -15,8;-9,0; $p=0,001$) letras. Existe un aumento visual significativo de 19,1 (IC 95% -26,1;-12,1; $p=0,001$) letras en el mes 24 (n=9). Al final del estudio, aumenta a 12 (IC 95%-15,6;-8,5; $p=0,001$) letras.

La diferencia de visión entre cada visita y la agudeza visual basal es significativa ($p<0.05$) en todas las visitas, excepto en la visita 25, 26 y 27. Los datos aparecen representados en la figura 8 y la tabla 4.



* $p<0.05$

Figura 8. Evolución de la MAVC en letras en cada visita (mes) durante el seguimiento.

Tabla 4. Mejor agudeza visual corregida (MAVC) en cada visita (letras), diferencia de visión (letras) en cada mes respecto a la visita basal durante el seguimiento de los 67 pacientes.

Visita (mes)	N	Media MAVC(letras)	Desviación Estándar(letras)	Diferencia media respecto a basal (letras)	IC 95%	<i>p</i>
0	67	53,4	12,4	-----	----	----
1	67	61,2	12,8	7,8	10,2;5,4	0,001
2	67	63,7	13,5	10,3	13,0;7,6	0,001
3	67	65,9	12,8	12,6	15,4;9,7	0,001
4	67	65,8	12,9	12,4	15,3;9,6	0,001
5	67	66,7	12,7	13,3	16,3;10,9	0,001
6	67	65,8	13,8	12,4	15,6;9,3	0,001
7	63	66,5	12,9	13,7	16,7;10,7	0,001
8	62	66,4	12,6	13,8	16,8;10,8	0,001
9	60	65,6	13,4	12,9	16,4;9,4	0,001
10	60	65,0	12,6	12,3	15,9;8,6	0,001
11	59	64,1	13,7	11,3	14,9;7,6	0,001
12	59	65,2	13,5	12,4	5,8;9,0	0,001
13	59	66,1	12,4	13,5	17,1;9,9	0,001
14	40	67,3	14,5	13,8	17,7;9,9	0,001
15	36	65,2	15,9	11,6	15,9;7,2	0,001
16	34	63,9	16,0	10,7	15,0;6,3	0,001
17	31	65,0	16,9	11,4	15,6;7,1	0,001
18	24	67,5	14,6	11,9	16,7;7,2	0,001
19	19	70,0	13,8	13,8	18,0;9,6	0,001
20	18	70,8	11,6	13,6	18,3;7,8	0,001
21	17	68,3	17,8	11,8	19,4;4,3	0.004
22	12	73,8	9,7	18,3	24,2;12,5	0,001
23	9	75,7	9,9	16,2	23,9;8,5	0,001
24	9	78,6	5,6	19,1	26,1;12,1	0,001
25	2	80,0	0,0	16,5	35,6;-2,6	0.058
26	2	80,0	0,0	16,5	35,6;-2,6	0.058
27	2	80,5	0,7	17,0	42,2;-8,4	0.075

Al final del seguimiento, un 13,4% (n=9) de ojos pierden visión respecto a la visita inicial. Un 7,5% (n=5), mantienen la visión con la que comenzaron el estudio y un 79,1% (n=53) de los pacientes mejoran su agudeza visual. Es decir, un 86,6% de los pacientes mantienen su agudeza visual o la mejoran. Estos datos aparecen en la figura 9.

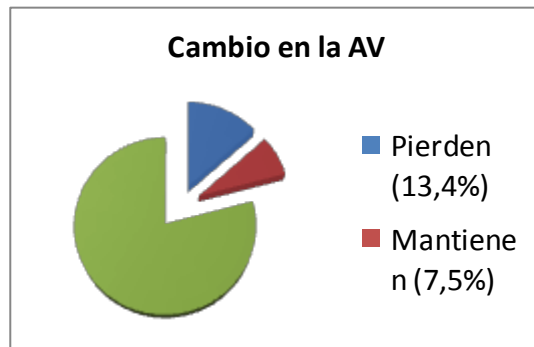


Figura 9. Cambio en la agudeza visual (AV). Porcentaje de pacientes que pierden, mantienen o ganan visión al final del estudio.

Estos datos aparecen más detallados en la tabla 5.

Tabla 5. Cambio en la visión al final del estudio, en relación con la visita inicial.

Cambio de Agudeza visual (AV) (letras) al final del seguimiento, N (%) respecto a visita basal	
Pierden AV	9 (13,4)
• >15 (pérdida significativa de AV)	3 (4,6)
• 11-15 (pérdida moderada de AV)	2 (2,9)
• 2-10 (pérdida leve de AV)	4 (5,9)
Mantienen AV (-1 a 1 letras respecto al valor inicial)	5 (7,5)
Ganan AV	53 (79,1)
• >15 (ganancia significativa de AV)	27 (40,3)
• 11-15 (ganancia moderada de AV)	10 (14,9)
• 2-10 (ganancia leve de AV)	16 (23,9)

Un 86,6 % de los ojos evitan la pérdida de visión durante el seguimiento. Un 79% de los pacientes obtienen mejoría visual. Un 74,6% (n=50) gana una línea o más de visión. El 40,3 % (un 50,1% de los que ganan visión) consiguen una mejoría significativa de la visión, es decir, ganan más de 15 letras (3 líneas de visión). De los nueve ojos que experimentan pérdida de visión, cuatro pierden visión de forma significativa, es decir, pierden más de 15 letras respecto a la visita inicial.

La máxima diferencia visual significativa respecto al inicio del estudio se produce en el mes 24 (n=9), con un aumento medio de visión de 19,1 (IC 95% - 26,1;-12,1; $p=0,001$) letras.

Se han clasificado a los pacientes en grupos de visión para poder comparar el cambio en cada grupo durante el estudio. En concreto, se han establecido las distribuciones en la visita basal (n=67), visita 3 (n=67), 12 (n=59), 18 (n=24) y visita final (n=67). El grupo 1 engloba una agudeza visual de 15-35 letras. El grupo 2, de 36-55 letras. El grupo 3, de 56-75 letras y el grupo 4 de 75-90 letras. En la figura 10 aparece reflejado el cambio en cada grupo durante el seguimiento.

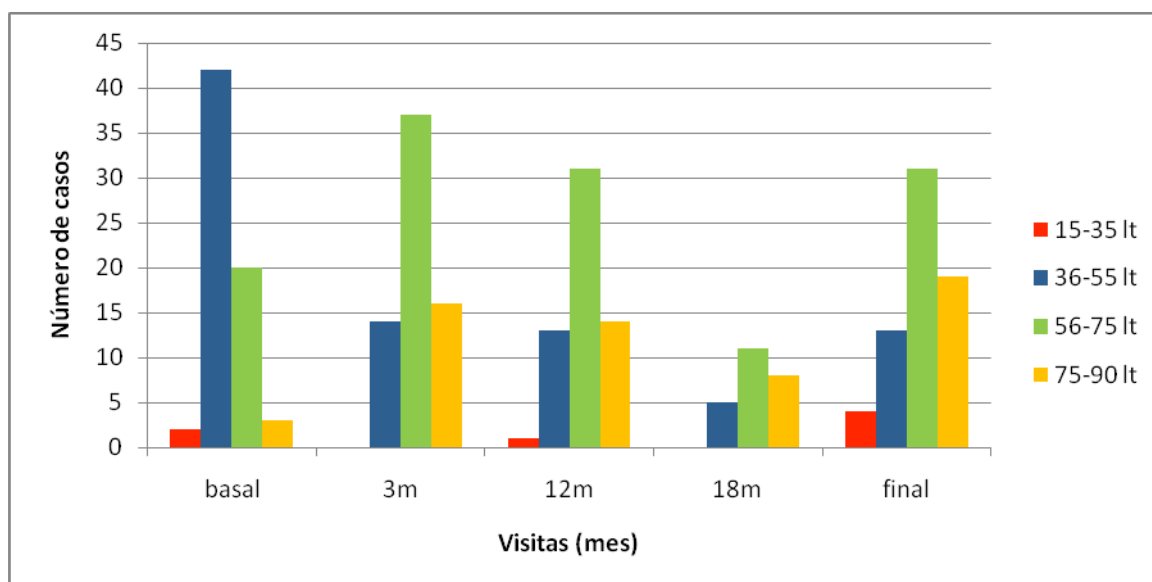


Figura 10. Cambio en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) inicial (letras) durante las visitas 3, 12 18 y visita final en los cuatro subgrupos de visión.

Las variaciones encontradas en cada grupo con el paso del tiempo han hallado significación estadística ($p < 0.001$), como demuestra la tabla 6.

Tabla 6. Cambio producido en los cuatro subgrupos de visión establecidos en visita inicial durante las visitas 3, 12 18 y visita final.

Subgrupos de visión	N (%)				
	Visita basal (n=67)	3m (n=67)	12m (n=59)	18m (n=24)	Visita final (n=67)
Grupo 1 (15-25 letras)	2(3,0)	0(0,0)	1(1,7)	0(0,0)	4(6,0)
Grupo 2 (26-55 letras)	42(62,7)	14(20,9)	13(22,0)	5(20,8)	13(19,4)
Grupo 3 (56-75 letras)	20(29,9)	37(55,2)	31(54,5)	11(45,8)	31(46,3)
Grupo 4 (76-90 letras)	3(4,5)	16(23,9)	14(23,7)	8(33,3)	19(28,4)
<i>P</i> frente a basal		0.001	0.006	0.003	0.001

4.2.2. Resultados visuales en ojos naïve y previamente tratados.

Se ha realizado un análisis del cambio de visión entre las visitas final e inicial en los pacientes naïve (n=25) y en aquellos que habían recibido tratamiento con anterioridad a la inclusión en este estudio (n=42).

La MAVC media basal en los 25 ojos naïve fue de 54,7 (12,7) letras. En los 42 ojos previamente tratados fue de 52,6 (12,3) letras. Al final del estudio, la visión ascendió a 70,4 (13,1) letras en los ojos naïve y a 62,5 (17,1) letras en los previamente tratados. Las tablas 7 y 8 reflejan las características generales y los resultados visuales.

Tabla 7. Características generales en el subgrupo naïve y no naïve.

Características generales	Naïve (n=25)	No naïve (n=42)
Edad (años)*	60,1(13,7)	58,4(12,4)
OCT basal (micras)*	290(48,5)	319,5(102,9)
GLD basal (micras)*	1,3(0,6)	1,9(0,9)
Área basal (mm ³)*	1,2(1,1)	2,2(1,9)
Fibrosis basal presente (n(%))	(0)	10(23,8)
Localización subfoveal de la NVC (n(%))	11(44)	29(69)
Seguimiento (meses)*	15,8(4,5)	15,9(5,7)

*Media (Desviación estándar)

OCT: Tomografía de coherencia óptica

GLD: *Greatest linear dimensión*

Tabla 8. AV en las visitas inicial, 1m, 2, 3m, 12m y visita final en los subgrupos naïve y no naïve.

Visita (mes)	Naïve (n=25)					No naïve (n=42)			
	MAVC media(DE) letras	Diferencia respecto a basal letras	IC 95%	P		MAVC media(DE) letras	Diferencia respecto a basal letras	IC 95%	p
Basal	54,7 (12,7)	--	--	--		52,6 (12,3)	--	--	--
1	64,2(12,4)	9,4	-13,4;-5,5	0,001		59,5(12,8)	6,8	-9,9;-3-8	0,001
2	66,5(12,2)	--	--	--		62,1(14,1)	--	--	--
3	68,4(11,9)	13,6	-18,8;-8,5	0,001		64,5(13,2)	11,9	-15,4;-8,4	0,001
12*	69,4(12,9)	15,9	-21,9;-9,8	0,001		62,3(13,2)	10,1	-14,1;-6,1	0,001
Final	70,4(13,1)	15,6	-21,9;-9,3	0,001		62,5(17,1)	9,8	-14,2;-5,6	0,001

* N=24 en naïve y 35 en no naïve.

MAVC:mejor agudeza visual corregida.

Sin embargo, estas diferencias visuales entre ojos naïve y no naïve no han alcanzado significación estadística ($p=0,08$).

4.3. Grosor macular determinado por OCT.

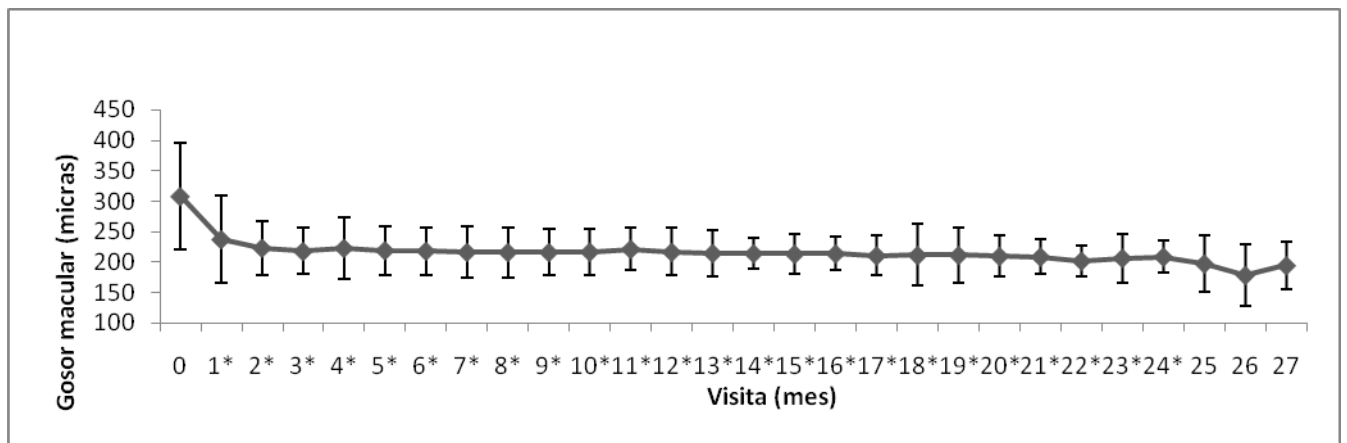
El grosor retiniano medio basal, determinado por OCT, fue 308,5 (87,4) micras. Desciende a 217,9 (37,8), 216,8 (39,3) y 214,8 (35,7) micras a los 3m, 12m y visita final, respectivamente.

Las diferencias halladas en cada visita respecto a la inicial son significativas ($p=0,001$), excepto en las visitas 25, 26 y 27. Estos datos aparecen reflejados en la tabla 9 y en la figura 11.

Tabla 9. Grosor retiniano central medio en cada visita (micras), diferencia media de grosor central (μ) en cada mes respecto a la visita basal durante el seguimiento de los 67 pacientes.

Visita (mes)	N	Media OCT(μ)	DE(μ)	Diferencia media respecto a basal(μ)	IC 95%	P
0	67	308,5	87,4	--	--	--
1	67	237,6	70,9	70,9	57,2;84,5	0,001
2	67	223,4	44,7	85,0	68,8;101,3	0,001
3	67	217,9	37,8	90,5	71,5;109,5	0,001
4	67	223,2	50,6	85,3	68,6;102,0	0,001
5	67	219,4	40,3	89,1	70,8;107,4	0,001
6	67	218,5	38,9	90,0	76,4;106,7	0,001
7	63	216,6	42,0	91,1	70,5;111,7	0,001
8	62	216,3	41,1	92,6	71,8;113,3	0,001
9	60	216,3	37,8	94,7	72,4;116,9	0,001
10	60	217,0	38,2	95,2	75,3;115,0	0,001
11	59	221,5	34,9	90,7	68,3;113,0	0,001
12	59	202,2	25,9	82,2	53,7;110,6	0,001
13	59	214,8	38,0	92,3	68,1;116,4	0,001
14	40	214,4	25,9	92,7	64,6;120,8	0,001

15	36	213,3	32,6	97,6	67,8;127,4	0,001
16	34	214,0	27,3	97,4	64,4;130,5	0,001
17	31	210,7	32,9	105,1	71,8;131,3	0,001
18	24	211,6	50,7	103,2	58,3;148,1	0,001
19	19	211,6	45,4	81,8	57,0;106,7	0,001
20	18	209,9	33,6	83,6	61,2;105,9	0,001
21	17	209,0	28,7	82,2	56,8;107,6	0,001
22	12	216,8	39,3	95,4	75,9;114,9	0,001
23	9	206,8	40,3	72,6	46,2;98,9	0,001
24	9	208,8	25,8	70,6	39,4;101,7	0,001
25	2	197,5	45,9	76,0	-256,4;406,4	0,210
26	2	178,5	50,2	95,0	-197,3;387,2	0,151
27	2	194,5	38,9	79,0	-314,9;472,9	0,238



* $p < 0.05$

Figura 11. Evolución del grosor retiniano central en micras en cada visita (mes) durante el seguimiento.

La diferencia de la visita 1 respecto a la basal fue de 70,9 (IC 95% 57,2;84,6; $p=0,001$) micras. En el mes 2 respecto al 1, la diferencia hallada fue de 14,2 (IC 95% 4,1;24,3; $p=0,007$) micras. En la visita 3 respecto a la 2, se encontró una diferencia de 5, 4 (IC 95% -1,5;12,3; $p=1,21$) micras.

En la visita basal, un 88,1% de los ojos presentaban edema evidente en la OCT. Este porcentaje desciende a un 22,4% en la visita 3 (tras la dosis de carga de ranibizumab) y a un 23,7% al cumplir el año de seguimiento (n=59). A los 18 meses (n=24), los ojos con edema en la OCT constituyen un 16,7%. A los 24 meses (n=9) y al final del estudio (n=67), el porcentaje de ojos afectados es de un 11,1% y 19,4% respectivamente.

La proporción de pacientes con edema macular quístico (EMQ) al inicio del estudio es de un 4,5%. (n=3). Al final del seguimiento, aumenta a un 10,4% (7 ojos).

4.4. Correlación AV-OCT

Se observa una correlación inversa entre la agudeza visual y el grosor retiniano determinado por OCT. Como aparece reflejado en la tabla 10, la correlación comienza a obtener significación estadística en el mes 3 y se mantiene hasta el mes 12. Del mes 12 en adelante, la significación aparece en meses aislados. La máxima correlación inversa se detecta en el mes 6.

Tabla. 10 Correlación entre la BCVA y el grosor retiniano en la OCT en cada visita.

Visita (mes)	N	Correlación de Pearson	<i>P</i>
0	67	-0,124	0,32
1	67	-0,139	0,26
2	67	-0,227	0,06
3	67	-0,237	0,05
4	67	-0,318	0,009
5	67	-0,323	0,008
6	67	-0,413	0,001
7	63	-0,390	0,002
8	62	-0,248	0,05

9	60	-0,344	0,007
10	60	-0,328	0,01
11	59	-0,255	0,05
12	59	-0,162	0,22
13	59	-0,297	0,042
14	40	-0,086	0,59
15	36	-0,348	0,04
16	34	-0,254	0,15
17	31	-0,475	0,007
18	24	-0,148	0,49
19	19	-0,084	0,73
20	18	-0,156	0,53
21	17	-0,167	0,53
22	12	-0,111	0,73
23	9	-0,515	0,15
24	9	-0,339	0,37
25	2	--	--
26	2	--	--
27	2	--	--

4.5. GLD (*Greatest linear dimension*) y área.

La GLD media basal fue de 1,7 (0,8) μ . Tras la dosis de carga, pasa a 1,5 (0,9) μ . A los 12 meses y al final del estudio, la GLD media fue de 1,5 (0,8) μ y 1,5 (0,9) μ . Todos estos resultados hallaron significación estadística ($p=0,001$).

La diferencia media en las visitas 3, 12 y final respecto a la GLD basal fue de 0,2 (IC 95% 0,1;0,3; $p=0,001$) micras, 0,1 (IC 95% 0,01;0,3 $p=0,035$) micras y 0,2 (IC 95% 0,03;0,3 $p=0,017$) micras.

El área basal media fue de 1,8 (1,8) mm^3 , con un percentil 25 (P25) de 0,7 mm^3 , P50 de 1,1 mm^3 y P75 de 2,4 mm^3 . A los 3m, 12m y final del estudio,

el área media desciende a 1,5 (1,5) mm³, 1,5 (1,5) mm³ y 1,5 (1,5) mm³. Todos estos resultados obtuvieron una $p=0,001$.

Las diferencias medias al mes 3, 12 y final respecto al área inicial fueron de 0,4 (IC 95% 0,2;0,5; $p=0,001$), 0,3 (IC 95% -0,02;0,6; $p=0,07$) y 0,4 (IC 95% 0,05;0,7; $p=0,02$) mm³, respectivamente.

El 100% de las NVC inicialmente no subfoveales siguieron manteniendo esta localización al final del estudio. No hubo crecimiento de lesiones no subfoveales hacia espacio subfoveal.

4.6. Evolución de la fibrosis y la atrofia retinocoroidea.

4.6.1. Fibrosis retiniana

Al comenzar el estudio, 10 ojos (14,9%) presentaban fibrosis. Al año y al final del seguimiento, se detecta un empeoramiento significativo de la fibrosis.

Al año ($n=59$), 10 ojos de los 50 sin fibrosis inicial desarrollaron fibrosis. Es decir, un 32,2% de los casos tenían tejido fibrótico en el área lesional. En relación al final del estudio ($n=67$), 11 ojos de los 57 sin fibrosis basal pasaron a tener fibrosis, con lo que el porcentaje de ojos afectados es del 31,3% en este punto. Estos resultados son estadísticamente significativos ($p<0,001$).

No se ha encontrado relación entre el número de inyecciones intravítreas y el desarrollo de fibrosis ($p=0,32$). Sin embargo, se ha detectado una tendencia ($p=0,08$) que pudiera relacionar el tratamiento previo con TFD y la fibrosis.

4.6.2. Atrofia subfoveal

Basalmente, el 58,2% de los pacientes presentaban atrofia retinocoroidea alrededor de la NVC. Al año, aumenta a un 67,8% y, al final del seguimiento, los ojos con atrofia retinocoroidea suponen un 70,2%. Este aumento de la atrofia durante el seguimiento es estadísticamente significativo ($p=0,001$).

No se ha encontrado asociación estadística entre el seguimiento y el aumento de atrofia retinocoroidea al final del estudio ($p=0,18$). Del mismo modo, tampoco se ha hallado relación entre el número de inyecciones de ranibizumab y la atrofia final ($p=0,26$), ni con el hecho de haber recibido TFD previamente ($p=0,13$).

4.7. Número de inyecciones intravítreas de ranibizumab.

Todos los pacientes recibieron la dosis de carga de ranibizumab en las visitas 0, 1 y 2. Es decir, todos recibieron tres inyecciones en los tres primeros meses del seguimiento.

El número medio de inyecciones intravítreas durante todo el estudio fue de 4,2 (1,7, Rango, 3-10). En la visita 12 ($n=59$), la media fue de 3,9 (1,1) inyecciones. En aquellos que completaron un seguimiento de 12 a 18 meses ($n=40$) la media fue de 4,1 (1,5) tratamientos. A los 18 meses ($n=19$), la media fue de 4,7 (2,2) inyecciones intravítreas. Para los 19 ojos que fueron revisados hasta los 18-27 meses, la media de ranibizumab intravítreo fue de 4,7 (2,2).

El 53,7% de los pacientes ($n=36$) sólo precisaron la dosis de carga, de los que un 80,6% ($n=29$) tuvieron un seguimiento superior a los 12 meses.

La tabla 11 refleja el número de tratamientos durante el estudio para todo el conjunto y para cada uno de los subgrupos de seguimiento establecidos en el párrafo anterior.

Tabla 11. Relación del número y porcentaje de ojos que reciben ranibizumab de forma global y en los distintos grupos de seguimiento.

Número de inyecciones	N (%)		12-18m	Seguimiento 18-27m
	Global (n=67)	Seguimiento (n=40)		
3	36 (53,7)	20 (50)		9 (47,4)
4	12 (17,9)	8 (20)		3 (15,8)
5	6 (9,0)	5 (12,5)		1 (5,3)
6	7 (10,4)	5 (12,5)		2 (10,5)
7	2 (3,0)	1 (2,5)		1(5,3)
8	1 (1,5)	0 (0,0)		1(5,3)
9	2 (3,0)	0 (0,0)		2 (10,5)
10	1 (1,5)	1(2,5)		0 (0,0)

De los 67 ojos estudiados, 31 (46,3%) fueron retratados durante el seguimiento. La media de retratamientos durante el estudio fue de 1,15 (1,7; Rango 0-7 inyecciones). En la tabla 12 se detallan los meses en los que se produce el primer retratamiento, el número de ojos en cada caso y el porcentaje acumulado de permanecer libre de retratamiento durante el seguimiento.

Tabla 12. Probabilidad acumulada de permanecer libre del primer retratamiento en los 67 ojos durante el seguimiento.

Mes/visita	Nº de ojos (primer retratamiento/global)	% del primer retratamiento en cada visita	Probabilidad de permanecer libre de recibir el primer retratamiento (%)
3	4/67	5,90	94
4	5/67	7,46	86
5	3/67	4,47	82
6	4/67	5,90	76

7	3/63	4,76	71
8	3/62	4,83	66
9	2/60	3,33	63
10	1/59	1,69	61
11	5/59	8,47	53
12*	1/59	1,69	51

* a partir del mes 12, ningún ojo recibe su primer retratamiento.

La probabilidad acumulada va disminuyendo desde el mes 3, donde se encuentra un 94% de ojos sin retratamiento, hasta el mes 12, donde la probabilidad de recibir el primer retratamiento se estabiliza hasta el final del estudio en un 50,8% de los casos. Estos datos quedan manifiestos en la figura 12.

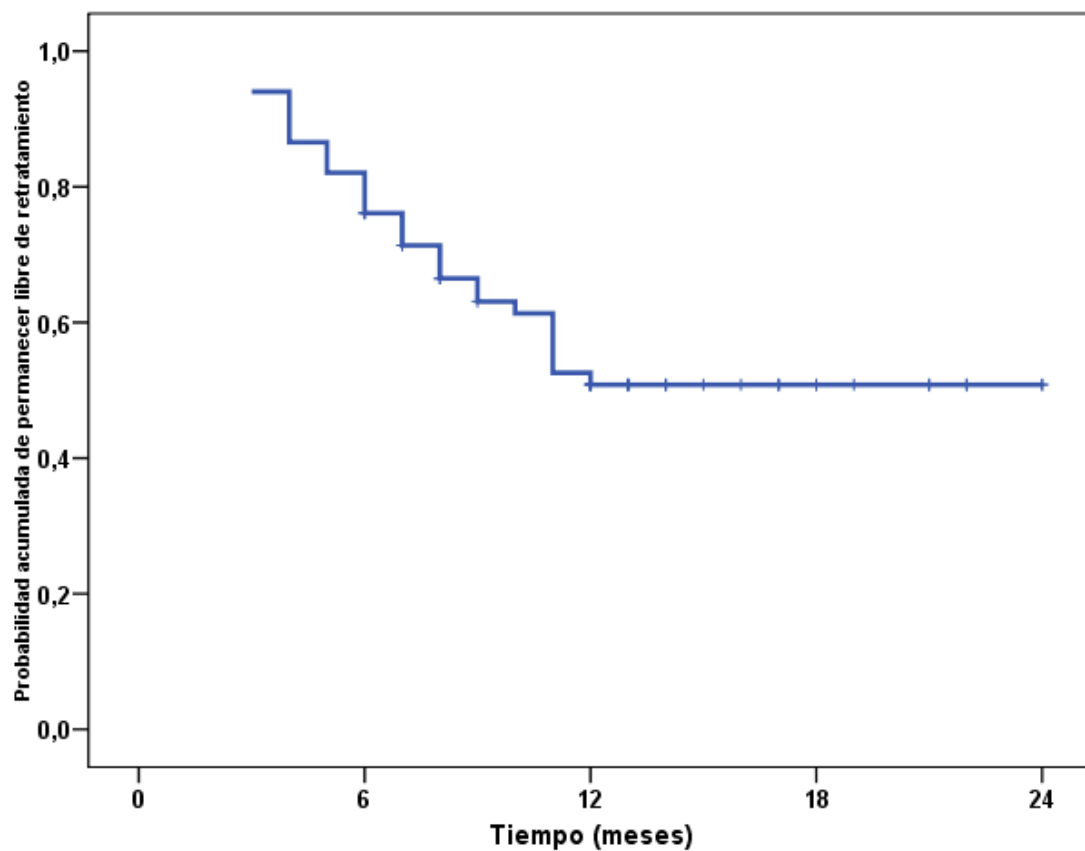


Figura 12. Probabilidad acumulada de permanecer libre del primer retratamiento durante el seguimiento completo.

La media de meses sin tratamiento durante el estudio es 11,9 (5,1) meses. 32 ojos de 59 (54,2%) permanecen al menos 12 meses de su seguimiento sin necesidad de recibir tratamiento con ranibizumab. En la tabla 13, se recoge la distribución de frecuencia de los meses libres de tratamiento.

Tabla 13. Meses libres de tratamiento, desde la dosis de carga, durante el seguimiento en los 67 ojos del estudio.

Meses sin tratamiento	N	%
2	1	1,5
3	3	4,5
4	1	1,5
5	2	3,0
6	3	4,5
7	1	1,5
8	7	10,4
9	6	9,0
10	7	10,4
11	4	6,0
12	5	7,5
13	2	3,0
14	5	7,5
15	3	4,5
16	2	3,0
17	2	3,0
18	4	6,0
19	3	4,5
20	2	3,0
21	3	4,5
22	1	1,5
TOTAL	67	100

La tabla 14 sinoptiza los resultados visuales y anatómicos obtenidos.

Tabla 14. Valores de mejor agudeza visual corregida (MAVC), grosor retiniano central determinado OCT, *greatest linear dimensión* (GLD) y área de la membrana miópica y número medio de inyecciones en distintas visitas durante el estudio

	Basal (n=67)	1m (n=67)	3m (n=67)	12m (n=59)	18 m (n=24)	24 m (n=9)	Final (6-27m) (n=67)
MAVC (letras)**	53,4(12,4)*	61,2(12,8)*	65,9(12,8)*	65,2(13,5)*	67,5(14,6)*	78,6(5,6)*	65,2(13,5)*
OCT (μ)**	308,5(87,4)*	237,6(70,9)*	217,9(37,8)*	216,5(39,3)*	211,4(50,7)*	208,8(25,8)*	214,8(35,7)*
GLD (μ)**	1,7(0,8)*		1,5(0,9)*	1,5(0,8)*			1,5(0,9)*
Area (mm³)**	1,8(1,8)*		1,5(1,5)*	1,5(1,5)*			1,5(1,5)*
Número de inyecciones				3,9(1,1)			4,2(1,7)

4.8. Factores predictivos de la agudeza visual final.

Se ha estudiado la posible relación entre distintos factores basales y la agudeza visual al final del estudio por intención de tratar (ITT).

Inicialmente, se ha realizado un análisis univariable, que relaciona los siguientes factores basales con la visión final, con el cambio en la AV (AV final-AV basal) y con el porcentaje de ganancia de visión al final del estudio: la edad, el sexo, la localización, los tratamientos previos, la atrofia miópica foveal, el

pigmento foveal, el tejido fibrótico en el área lesional, el parénquima atigrado, el grosor macular (OCT), la MAVC, la MAVC en el mes 1, la MAVC en el mes 3, el seguimiento, el GLD, el área y el EMQ.

De los factores basales evaluados en esta fase la fibrosis inicial resultó ser la única variable estadísticamente significativa. Para la variable tratamientos previos sólo encontramos una tendencia estadística ($p=0,08$).

Respecto a la fibrosis inicial: los pacientes sin fibrosis basal ($n=57$) ganan de media 13,3 (15) letras al final del estudio y los ojos con fibrosis inicial ($n=10$), una media de 4,9 (9,5) letras ($p=0,031$, IC 95% 0,83;15,92). En porcentaje de ganancia, los ojos sin fibrosis ganan de media un 28 (33,7) % de visión, a diferencia del 10,4 (19,6) % de ganancia en los ojos con fibrosis basal ($p=0,032$, IC 95% 1,69;33,59). Se observa asimismo una tendencia lineal de aumento en el cambio de la AV en ojos sin fibrosis basal: un 45,6% de pacientes (26/57) sin fibrosis basal ganan más de 3 líneas de visión al final del estudio. Paralelamente, un 10% (1/10) de ojos con fibrosis inicial, ganan más de 15 letras de visión. Del mismo modo, un 12,3% de ojos sin fibrosis pierden visión, en comparación con un 20% de ojos con fibrosis inicial. Estas diferencias fueron significativas ($p=0,047$) en el análisis univariable.

En relación a los tratamientos previos: en los pacientes naïve ($n=25$) se ha observado un 34,4 (37,9) % de ganancia visual al final del estudio. En comparación, los no naïve ($n=42$) obtuvieron una ganancia del 19,3 (27,1) %. Como ya se ha presentado, los naïve ganan una media de +13,6 (12,5) letras con la dosis de carga, +15,9 (14,4) letras a los 12 meses y +15,6 (15,3) letras al final de estudio. Para los no naïve, la mejoría visual media en estos puntos es de +11,9 (11,1) letras, +10,1 (11,6) letras y +9,8 (13,9) letras respectivamente. La mejoría visual durante el estudio se produce de forma significativa tanto en ojos naïve como no naïve, aunque ésta es mayor para los naïve, principalmente a los doce meses y al final del seguimiento. No obstante, el análisis comparativo entre ambos grupos obtiene un valor de p de 0,088 (tendencia estadística).

Posteriormente, se ha aplicado un modelo de regresión lineal para encontrar qué factores pueden predecir la AV al final del seguimiento, en relación a la AV basal. Las variables basales a estudio en la regresión lineal han sido: la edad, el sexo, el EE, la localización, los tratamientos previos, la atrofia miópica foveal, el pigmento foveal, el tejido fibrótico en el área lesional, el parénquima atigrado, el grosor macular (OCT), la MAVC, la MAVC en el mes 1, la MAVC en mes 3, el GLD, el área y el EMQ y el seguimiento (meses).

En esta fase, de los factores basales evaluados resultaron estadísticamente significativos la agudeza visual basal, la agudeza visual tras la dosis de carga y la localización de la membrana miópica. El área de la lesión y la edad del paciente al inicio del estudio son variables que mostraron una tendencia estadística. La tabla 15 refleja los resultados de la regresión lineal.

Tabla 15. Modelo de regresión lineal para predecir la AV al final del estudio, ajustada por la AV basal.

Variable	B	IC 95%	P
MAVC basal (1 letra)	0,405	0,123;0,687	0,006
MAVC mes 3 (1 letras)	0,729	0,487;0,971	0,0001
Localización no subfoveal (vs resto)	8,302	1,018;15,585	0,026
Área (1 mm ³)	-1,787	-3,702;0,127	0,067
Edad (1 año)	-0,226	-0,487;0,035	0,089

MAVC: mejor agudeza visual corregida.

Se observa, por tanto, que la visión inicial, la visión tras la dosis de carga de ranibizumab y la localización de la NVC miópica constituyen factores predictivos de la AV final.

Respecto a la AV inicial, cada letra de más basal supone un aumento de 0,405 letras al final del estudio (cada 10 letras de más en la AV basal, supone una ganancia de 4,1 letras al final del estudio). Paralelamente, cada letra de más de visión ganada con la dosis de carga, presupone un aumento de 0,73 letras al final del seguimiento (cada 10 letras de más en la AV de la visita 3, supone una ganancia de 7,13 letras al final del estudio). La localización no subfoveal predice un aumento final de visión de 8,3 letras.

La edad al inicio de la enfermedad así como el área basal de la lesión no han obtenido significación estadística pero sí es destacable una tendencia estadística.

La regresión ha identificado la localización como una variable capaz de predecir el comportamiento visual al final del estudio. Al realizar un análisis teniendo en cuenta la localización, los pacientes se dividen en dos subgrupos: el subgrupo “subfoveal” (40 ojos con NVC subfoveales) y el subgrupo “no subfoveal” (27 pacientes con membranas no subfoveales). Las características generales de ambos subgrupos aparecen en la tabla 16.

Tabla 16. Datos demográficos y características generales en el subgrupo subfoveales y no subfoveales.

Características generales	Subfoveales (n=40)	No subfoveales (n=27)
Sexo mujer (n(%))	30 (75)	20 (74,1)
Edad (años)*	61,6 (12,5)	55,2 (12,6)
TFD previa (%)	72,5	40,7
Nº TFD previas*	1,5 (1,4)	0,7 (0,9)
Nº antiVEGF previos*	0,1 (0,4)	0,6 (1,8)
OCT basal (micras)*	322,1 (103,8)	288,3 (50,3)
EMQ basal (n(%))	3 (7,5)	0 (0)
GLD basal (micras)*	1,9 (0,8)	1,3 (0,7)
Área basal (mm ³)*	2,3 (2,0)	1,0 (0,8)
Atrofia basal presente (n(%))	25 (62,5)	14 (51,8)
Fibrosis basal presente (n(%))	3 (25)	0 (0)
Seguimiento (meses)*	15,5 (4,7)	16,6 (6,3)

*Media (Desviación estándar)

TFD: Terapia fotodinámica; antiVEGF: anti factor de crecimiento endotelial vascular; OCT: Tomografía de coherencia óptica; EMQ: edema macular quístico; GLD: "greatest linear dimensión".

Se analiza la BCVA media en las visitas 0, 1, 2, 3, 12 y visita final en cada subgrupo. Los resultados aparecen en la tabla 17.

Tabla 17. AV en las visitas inicial, 1m, 2, 3m, 12m y visita final en los subgrupos subfoveal y no subfoveal

Visita (mes)	Subfoveal (n=40)				No subfoveal (n=27)			
	MAVC media(DE) letras	Diferencia respecto a basal letras	IC 95%	P	MAVC media(DE) letras	Diferencia respecto a basal letras	IC 95%	p
Basal	49,7(9,1)	--	--	--	58,9(14,6)	--	--	--
1	56,3(10,9)	6,6	-9,8;-3,3	0,001	68,6(11,9)	9,7	-13,3;-6,1	0,001
2	58,3(11,8)	--	--	--	71,7(11,9)	--	--	--
3	61,5(11,8)	11,8	-15,2;-8,4	0,001	72,5(11,6)	13,6	-18,8;-8,5	0,001
12*	60,2(11,7)	10,4	-14,9;-5,9	0,001	71,9(12,6)	15,6	-20,9;-10,3	0,001
Final	59,1(14,9)	9,4	-14,2;-4,6	0,001	74,8(12,9)	15,9	-21,2;-10,7	0,001

* N=36 en subfoveales y 23 en no subfoveales

MAVC: mejor agudeza visual corregida.

Se ha calculado la diferencia media de visión entre las visitas 2 y 1 y entre 3 y 2, en ambos grupos. Los resultados fueron: 2,1 letras ($p=0,07$; IC 95% -4,3;0,2) y 3,2 letras ($p=0,002$; IC 95% -5,2;-1,2) respectivamente para las lesiones subfoveales. Para las no subfoveales, se detectaron 3,2 letras de diferencia de la visita 2 a la 1 ($p=0,03$; IC 95% -5,2;-1,2) y 0,8 letras entre la visita 3 y la 2 ($p=0,5$; IC 95% -3,2;1,7).

La figura 13 refleja los resultados visuales obtenidos en el análisis.

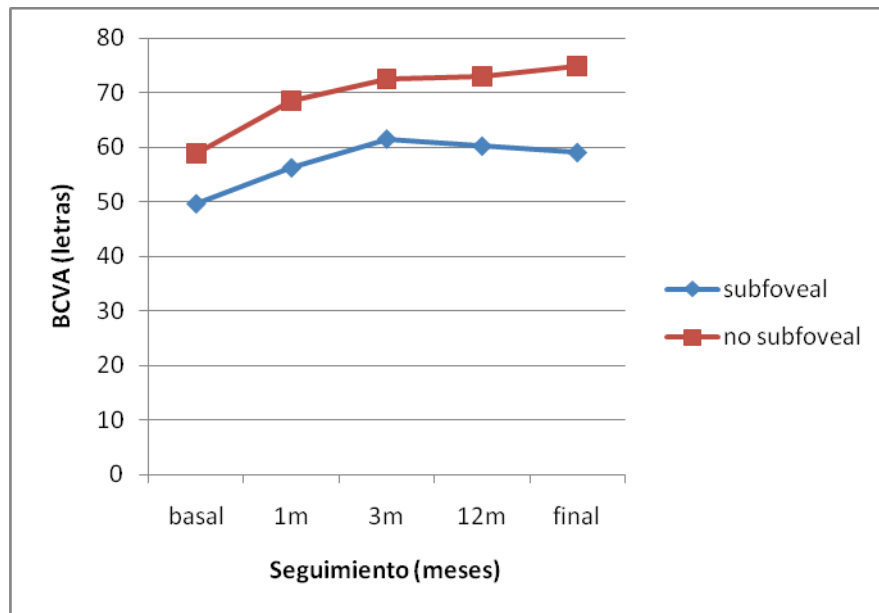


Figura 13. Agudeza visual en ambos grupos (subfoveal y no subfoveal) en las visitas basal, 1, 2, 3, 12 y final.

4.9. Factores predictivos de la necesidad de retratamiento con ranibizumab.

Asimismo, se ha estudiado la relación entre los factores basales y la necesidad de ser retratado durante el estudio por intención de tratar (ITT), es decir de precisar más de las tres inyecciones que constituyen la dosis de carga.

Un primer análisis univariable estudia la relación de los retratamientos con los siguientes factores basales: la edad, el EE, la MAVC basal, los tratamientos previos, la atrofia miópica foveal, el pigmento foveal, el tejido fibrótico en el área lesional, el parénquima atigrado, el grosor macular inicial, el EMQ, la presencia de estrías de laca, la localización de la NVC miópica, la GLD y el área.

De los factores basales evaluados, en esta fase, resultaron estadísticamente significativos los tratamientos previos, la localización de la membrana neovascular y la fibrosis basal.

En relación a los tratamientos previos: de los 40 ojos que habían sido tratados previamente, un 60% (n=24) precisaron más de tres inyecciones de ranibizumab, en comparación con el 25,9% de los ojos naïve. El 77,4% de los ojos que fueron retratados, habían recibido tratamiento previamente ($p=0,006$). Asimismo, se ha observado que el hecho de haber recibido más de una sesión de TFD previa al estudio se relaciona con una mayor necesidad de recibir retratamientos con ranibizumab: el 48,4% de los pacientes retratados en el estudio habían recibido dos o más TFD con anterioridad, frente a un 29% que sólo había recibido una sesión y un 22,6% que eran naïve ($p=0,023$). Es más, los ojos naïve tienen una media de supervivencia (meses sin recibir el primer retratamiento) de 20 meses, en comparación con los 12 meses de los ojos no naïve ($p=0,001$). El valor de HR encontrado es de 3,8 ($p=0,001$) (los no naïve se retratan 3,8 veces más que los naïve). Los ojos naïve tienen una media de tratamientos de 3,8 inyecciones vs las 4,4 para los ojos previamente tratados.

Respecto a la presencia de fibrosis basal, el 80% de los ojos con fibrosis inicial precisaron retratamiento, frente a un 40,35% de los ojos sin tejido fibrótico basal ($p=0,036$).

La localización subfoveal de la NVC miópica también se relaciona con una mayor necesidad de retratamientos. El 77,4% de las lesiones con más de tres dosis de ranibizumab eran subfoveales. Un 60% de las membranas subfoveales (n=40) fueron retratadas en comparación con un 30% de las no subfoveales ($p=0,006$).

A continuación, se ha aplicado un modelo de regresión logística para predecir los factores que se asocian a la necesidad de retratamiento. Las variables basales introducidas en este modelo han sido: la edad, el sexo, el EE, los tratamientos previos, la atrofia miópica foveal, el pigmento foveal, la fibrosis basal, el parénquima atigrado, la localización de la NVC miópica, la BCVA

basal, la GLD y el área de la NVC miópica, el grosor retiniano (determinado por OCT) y el EMQ. La tabla 18 refleja los resultados más destacados obtenidos del modelo final de regresión logística.

Tabla 18 Modelo de regresión logística para predecir la necesidad de retratamiento con ranibizumab durante el estudio.

Variable	OR	IC 95%	P
Localización subfoveal (vs resto)	5,04	1,26;20,19	0,02
Tratamientos previos presentes (vs resto)	3,44	1,02;11,66	0,05
Fibrosis basal presente (vs resto)	2,27	0,38;13,74	0,37

Se observa que las lesiones subfoveales se retratan 5 veces más que las no subfoveales. Los ojos naïve reciben 3,4 veces menos retratamientos que los ojos ya tratados previamente. Aunque la asociación de la fibrosis basal con los retratamientos no es significativa, la OR sugiere la necesidad de aumentar la muestra para posiblemente obtener relación entre ambas.

4.10. REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito reacciones adversas intraoculares en dos pacientes (2,9%), sin haberse apreciado complicaciones extraoculares o sistémicas durante todo el seguimiento. En ninguno de los casos la gravedad de las mismas obligó al abandono del estudio, pues fueron consideradas reacciones adversas leves en ambos casos.

Caso 1: mujer de 57 años que 48h después de la segunda inyección de la dosis de carga es diagnosticada de uveítis anterior hipertensiva en el ojo de estudio (OD). Presentaba enrojecimiento, dolor y sensación de cuerpo extraño en OD. La exploración evidenció una hiperemia leve con Tyndall 1+ sin otros

hallazgos biomicroscópicos. La PIO fue de 26 mmHg. No se encontraron otras alteraciones en la musculatura intraocular intrínseca y extrínseca ni afectación visual. El fondo de ojo no demostrada nuevas anomalías. Se añadió tratamiento corticoideo tópico (Dexametasona 1.0. mg/1ml. Alcon Cusí SA. Barcelona España) y a las 48 horas el cuadro mejoró, con normalización de la PIO, hasta desaparecer definitivamente a los 5 días del diagnóstico. No hubo recurrencias durante los siguientes 12 meses hasta que finalizó el estudio.

Caso 1: varón de 56 años diagnosticado de uveítis anterior leve en el ojo de estudio (OD) 24 horas después de recibir la tercera inyección de ranibizumab. La exploración reveló una hiperemia leve con Tyndall 1+ sin otros hallazgos biomicroscópicos. La PIO estaba en los límites normales. No se encontraron otras alteraciones en la musculatura intraocular intrínseca y extrínseca ni afectación visual. El fondo de ojo no demostrada nuevas anomalías. Se añadió tratamiento corticoideo tópico (Dexametasona 1.0. mg/1ml. Alcon Cusí SA. Barcelona España) al antibiótico ya descrito por protocolo y a las 48 horas el cuadro mejoró, hasta desaparecer definitivamente a los 5 días del diagnóstico. No hubo recurrencias durante los siguientes 13 meses hasta que finalizó el estudio.

4. DISCUSION

Ranibizumab ha sido aprobado como tratamiento de primera línea en la DMAE exudativa. La fisiopatología de la NVC secundaria a DMAE difiere de aquella que produce las lesiones neovasculares en la alta miopía. Sin embargo, se ha demostrado no sólo la presencia de VEGF en el humor acuoso de pacientes afectados de DMAE y MP¹¹⁵, sino también una disminución de dichos niveles de VEGF asociada a un aumento de PEDF en acuoso tras el tratamiento con bevacizumab intravítreo. Aunque bevacizumab y ranibizumab son drogas diferentes, ambos se han empleado en el tratamiento de las membranas miópicas de forma *off-label*. La condición de “tratamiento no aprobado” de ambas, unido a la diferencia de coste (± 20 euros para bevacizumab vs >800 euros para ranibizumab) puede que sea el motivo que justifique un uso más universal de bevacizumab. La mayoría de las series han estudiado el efecto terapéutico de bevacizumab y, a pesar no existir consenso en relación a la dosis de fármaco o la pauta de administración, se han documentado resultados visuales esperanzadores con un buen perfil de seguridad¹⁰⁵⁻¹¹⁵.

Los estudios realizados con ranibizumab son escasos y, al igual que sucede con bevacizumab, la falta de ensayos clínicos aleatorizados con ranibizumab en membranas miópicas hace que se hayan empleado diferentes protocolos de tratamiento.

Esta tesis se centra en el ranibizumab como molécula, en lugar de bevacizumab, para tratar la MP complicada con una NVC por varias razones. La primera de todas es el limitado número de trabajos existentes con ranibizumab en miopes en la literatura. Por otro lado, ranibizumab está especialmente diseñado para tener gran afinidad por el VEGF, presente en ojos miopes, así como para ser administrado intraocularmente. Al ser dos drogas diferentes, con distinto peso molecular, se discute el hecho de una mayor

penetración en el espesor de la capa retiniana por el ranibizumab, dado su menor peso molecular. Sin embargo, este menor peso de la molécula de ranibizumab podría implicar una menor vida media. Adicionalmente, al ojo miope en la alta miopía presenta un volumen vítreo más grande debido a un eje axial mayor, por lo que la concentración del fármaco puede quedar más diluída en estos ojos. Sin embargo, el posible deterioro de la función del EPR y de la fina retina de los altos miopes pudiera hacer que el recambio vítreo de los fármacos antiangiogénicos sea más lento.

El estudio multicéntrico CATT¹²¹ compara, entre otras, la eficacia, efectividad y seguridad de bevacizumab vs ranibizumab en DMAE exudativa. En este ensayo, se compararon un régimen de tratamiento mensual y otro a demanda tanto de ranibizumab como de bevacizumab, observándose que el tratamiento con ranibizumab a demanda era equivalente a ranibizumab mensual con una diferencia media a favor del segundo de 1,7 letras.

Esta tesis ha aplicado la pauta de inyecciones de ranibizumab recomendada en el tratamiento de la DMAE exudativa, comenzando con una dosis inicial de carga de una inyección mensual durante los tres primeros meses, seguido de reinyecciones *PRN*.

Aunque los estudios con ranibizumab en NVC miópicas no son totalmente comparables por diferir en el número de pacientes, el seguimiento de los mismos e incluso la pauta de tratamiento, nuestro estudio viene a confirmar, a corto y largo plazo, los buenos resultados visuales y anatómicos ya descritos con este tratamiento¹²²⁻¹³⁴.

4.1. Descripción de las principales series

Figurska et al¹²² publicó en 2008 los buenos resultados obtenidos en dos pacientes afectados de NVC miópica tratados con una inyección de ranibizumab. Aunque se trata de dos casos puntuales con escaso seguimiento, ya se perfilaban unos resultados visuales y anatómicos esperanzadores con ranibizumab. Kumaran et al¹²³ y Nor-Masniwati et al¹²⁴ obtuvieron asimismo similares resultados en pacientes individuales respectivamente durante seguimientos cortos.

Existen hasta el momento actual pocos trabajos¹²⁵⁻¹³⁴ centrados en el estudio de ranibizumab como tratamiento único de la NVC por alta miopía. A continuación se expondrán las características particulares de cada protocolo. Todos menos Lai et al¹²⁷ tienen un esquema de visitas mensuales. Las exploraciones en cada visita, así como los criterios de inclusión y exclusión son similares a los presentados en esta tesis. Los criterios de retratamiento pueden variar entre autores. Todas las series emplean la dosis de ranibizumab recomendada para DMAE exudativa (0,5 mg en 0,05 ml). En todas las series el porcentaje de mujeres afectadas es superior al de hombres, sin aparentes implicaciones clínicas.

En líneas generales, los datos universalmente analizados son: la AV media en cada visita, el cambio visual medio entre cada visita y la basal, con especial importancia al cambio final, porcentaje de ojos que ganan visión, que ganan ≥ 1 línea, ≥ 3 líneas, ≥ 6 líneas, que estabilizan visión, que pierden visión, que pierden significativamente visión, grosor macular central medio determinado por OCT en cada visita, cambio medio de grosor entre cada visita y la basal, número medio de inyecciones intravítreas, porcentaje de retratamientos, valores medios de área y GLD de la NVC durante el seguimiento y su cambio medio entre la última y la primera visita, efectos secundarios y, finalmente, análisis por subgrupos (generalmente de edad y/o en relación a los tratamientos previos).

Uno de los puntos diferenciales principales entre los trabajos existentes son, sin duda, los criterios de retratamiento. Esta tesis se ha basado fundamentalmente en la presencia cualitativa de fluido y/o edema en el OCT,

sin establecer una cantidad mínima de líquido necesaria para retratar, como hacen Lalloum et al¹³⁰. Esta decisión se hizo tras considerar que la presencia de fluido en el OCT, por mínima que fuera, hacía que una lesión pasase a considerarse activa y, por tanto, con potencial para progresar y empeorar la visión del paciente. Es decir, consideramos que no es necesario esperar a que el CMT presente un engrosamiento mayor a un límite aleatoriamente establecido para comenzar a tratar porque de hacerlo, la enfermedad ya nos habría ganado aún más tiempo.

Es cierto que, en el caso concreto de los grandes miopes, la presencia de líquido puede ser difícil de detectar en el OCT, puesto que las NVC miópicas, a diferencia de las secundarias a DMAE, no suelen producir una exudación tan llamativa. Esto hace que en ocasiones la presencia de fluido pueda ser difícil de identificar.

Paralelamente, el mapeo que realiza el OCT no suele comprender todos los límites de la lesión. Es decir podemos encontrarnos ante una NVC con una imagen central seca en el OCT pero con una discretísima actividad en uno de sus bordes. Si esta ligera actividad no produce sintomatología o el paciente no es capaz de percibirla, estaríamos ante una lesión inadvertida con riesgo real de empeorar. Se hace, por tanto, necesario apoyarse en otros datos que nos alarmen sobre la necesidad de tratamiento. Esto se hace más patente en el OCT Stratus, que puede dar un mayor número de artefactos, y por tanto precisar un examinador muy experimentado.

La AFG estudia el comportamiento de la lesión con el tiempo, analizando la actividad o inactividad en toda el área de la NVC. Sin embargo, como ya hemos comentado anteriormente, las membranas neovasculares miópicas no son muy exudativas, lo que, en ocasiones, puede añadir dificultad en la interpretación de las angiografías.

La combinación de la OCT y de la AFG sería una buena opción de evaluación mensual para los pacientes. No obstante, no se debe olvidar que la AFG es un método invasivo, que las NVC miópicas son lesiones que necesitan evaluaciones de por vida y que estos son pacientes más jóvenes que los afectados de DMAE exudativa. Sin embargo, estudios realizados en DMAE no consideran necesaria la AFG de rutina y se apoyan fundamentalmente en el OCT como herramienta de valoración mensual¹²¹.

La AV o síntomas visuales, como la metamorfopsia, también se emplean para monitorizar el estado de los pacientes, si bien en la mayoría de las series no suponen un motivo de retratamiento *per se*^{126,127,130,132,133}. Esto se debe fundamentalmente a que existen diversas razones, oftalmológicas y no oftalmológicas, que pueden disminuir la visión del paciente. Como ya explicaremos más adelante, las NVC miópicas padecen un empeoramiento de la atrofia de la retina neurosensorial y del EPR y, aunque esta situación no siempre implica pérdida de visión, se ha visto que puede afectarla. El daño progresivo de los fotorreceptores maculares es imperceptible con los métodos diagnósticos rutinarios en la práctica clínica y supone asimismo una causa de deterioro visual. Por otro lado, debemos tener en cuenta que la determinación de la AV en cada visita está sujeta a la subjetividad de personas que puedan verse puntualmente afectadas por el cansancio, la falta del sueño u otros motivos personales. Todo esto hace que no se utilice, por lo general, la AV como única variable de control evolutivo aunque supone una herramienta útil de apoyo al OCT o la AFG.

La dosis de ranibizumab empleada en todas las series ha sido de 0,05 mg. Si bien esta dosis de ranibizumab es el resultado de ensayos clínicos de ajuste de dosis realizados en DMAE exudativa^{100,101}. Los ojos con miopía patológica, debido a la longitud axial aumentada, es posible que tengan una cavidad vítrea más grande de lo normal. Sería, por tanto, coherente plantear el hecho de que una dosis de 0,05 de ranibizumab pueda ser insuficiente en ojos miopes con un volumen vítreo mayor. Sin embargo, se emplea en miopes la dosis recomendada para DMAE por dos motivos: no se ha estudiado qué impacto tendría sobre la vida media de ranibizumab inyectarlo en volúmenes vítreos distintos y, por otro lado, las membranas miopes suelen ser menos agresivas y producen menos exudación, con menor acúmulo de líquido en la retina. Esto puede hacer que la barrera hematorretiniana esté menos alterada que en la DMAE húmeda, facilitando así una mayor penetración del fármaco. Es más, el recambio de fármaco intravítreo puede ser más lento debido a un hipotético deterioro en las células del EPR y en la retina adelgazada de los altos miopes.

La tabla 19 resume las características de cada serie.

SERIE	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	PROTOCOLO (VISITAS)	CRITERIOS DE RETRATAMIENTO	ESTADÍSTICA
Monés ¹³³	<ul style="list-style-type: none"> • MP con EE>-5 • Sub/yuxta foveal • Cualquier tratamiento previo. 	<ul style="list-style-type: none"> • CNV de otra causa en cualquier ojo. 	1+PRN (mensuales)	Líquido en OCT o fuga en AFG (AV y metamorfopsia si duda en OCT o AFG)	t-test
Lalloum ¹³⁰	<ul style="list-style-type: none"> • MP con EE>-6 • Metamorfopsia y ↓AV reciente (<1mes). • Seguimiento mínimo: 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • VEGF. • Otras patologías oculares concomitantes. • AntiVEGF, láser, traslocación macular,excisión NVC o TFD≤12m previos. • NVC refractaria a TFD. • Fibrosis o atrofia asociadas a TFD. • DR previo • Opacidad medios. • Mujeres premenopáusicas sin contracepción. • Cicatriz sub/yuxtafoveal por laser. 	1+PRN (mensuales)	↓AV≥1línea, nuevo sangrado, fuga en AFG y fluido en OCT >50 micras.	Wilcoxon test, t-test pareado, Mann-Whitney test, correlación de Spearman Rho
Silva ¹²⁵	<ul style="list-style-type: none"> • MP con EE≥-8 y LA≥25mm. • CNV yuxta/subfoveal. • MAVC≥0,05 • Con/sin TFD previas • ≥21 años • CI firmado 	<ul style="list-style-type: none"> • CNV de otra causa. • Otras patologías oculares concomitantes. • Otros antiVEGF, radiación o TIV previos • PIO>22mmHg • Mujeres premenopáusicas sin contracepción. • Cicatriz sub/yuxtafoveal por laser. 	1+PRN (mensuales)	Líquido en OCT, metamorfopsia y/o fuga en AFG	Wilcoxon test, t-test pareado
Silva ¹³¹	<ul style="list-style-type: none"> • MP con EE≥-8 y LA≥25mm. • CNV yuxta/subfoveal. • MAVC≥0,05 • Con/sin TFD previas (≥3m desde la TFD) • ≥21 años 	<ul style="list-style-type: none"> • CNV de otra causa. • Otras patologías oculares concomitantes. • Otros antiVEGF, radiación o TIV previos, o TFD<3m. • PIO>21mmHg • Mujeres premenopáusicas sin contracepción. • Cicatriz sub/yuxtafoveal 	1+PRN (mensuales)	Líquido en OCT, metamorfopsia y/o fuga en AFG	Wilcoxon test y t-test pareado

	<ul style="list-style-type: none"> • CI firmado 	por laser.			
Konstantinidis ¹²⁶	<ul style="list-style-type: none"> • EE≥-6. • MP. • MAVC≥0,05. • NVC activa(FA y/o OCT). • ≥3m(seguimiento) 	<ul style="list-style-type: none"> • CNV de otra causa. • Visión alterada por otro motivo. • TFD<6m 	1+PRN (mensuales)	Fuga en AFG y/o líquido en OCT	Wilcoxon test y t-test pareado
Torrón ¹²⁸	<ul style="list-style-type: none"> • NVC miópica. 	<ul style="list-style-type: none"> • TFD<3m, bevacizumab<2m 	1+PRN	Líquido y/o DEP en OCT, hemorragia, nueva NVC, crecimiento de la NVC, metamorfopsia.	t-student, Kolmogorov-Smirnov
Lai ¹²⁷	<ul style="list-style-type: none"> • EE≥-6. • NVC sub/yuxtafoveal • MAVC≥0,05. • Fuga en AFG. • ≥3m(seguimiento). 	<ul style="list-style-type: none"> • CNV de otra causa en cualquier ojo. • Cualquier tratamiento previo. 	3+PRN (mensual, si inyección)	Fuga en AFG	Wilcoxon test y t-test pareado
Ouhadj ¹³²	<ul style="list-style-type: none"> • Miopía "fuerte" • NVC sub/yuxtafoveal • NVC naïve. 	<ul style="list-style-type: none"> • No precisa 	1+PRN	Persistencia o recidiva de la actividad neovascular, sin precisar.	Logiciel Epi Info 6,04 dfr, epiData 3,02. No precisa.
Vadala ¹³⁴	<ul style="list-style-type: none"> • EE≥-6. • Cambios típicos miópicos en polo posterior. • NVC sub/yuxtafoveal en AFG. • MAVC >20/400 • NVC reciente (<1mes) • 12m de seguimiento mínimo. • Medios oculares claros • TFD previa (mínimo 3m antes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios maculares postinflamatorio. • NVC extrafoveal. • Alteraciones asociadas al envejecimiento macular. • Opacidad de medios • Otra patología maculopatía • Opacidad medios. • Enf tromboembólicas o cardíacas recientes • Tratamientos intravítreos previos. • HTO y/o glaucoma. 	1+PRN	Diaminución de visión y/o aumento de metamorfopsia, nueva hemorragia, aumento del fluido retiniano o del grosor retiniano en OCT, fuga angiográfica de la NVC.	Wilcoxon test y t-test pareado, regression lineal.
Calvo	<ul style="list-style-type: none"> • MP con EE≥-6. • ≥18 años • NVC sub/yuxtafoveal • MAVC≥24 letras. • TFD previa 	<ul style="list-style-type: none"> • CNV de otra causa. • Otra patología concomitante. • Opacidad medios. • Enf tromboembólicas o cardíacas severas sin 	3+PRN (mensual)	Fluido en OCT y/o fuga AFG. ↓AV≥1línea con OCT y/o AFG activos.	t-test, ANOVA, Bonferroni, correlación de Pearson, modelo Kaplan-Meier, regresión lineal y

	(mínimo 3m antes), TIV (mín 6m) y pegaptanib sódico (mín 2 m)	control. <ul style="list-style-type: none"> • Desgarros EPR. • Cirugía reciente • Historia de DR • PIO\geq25mmHg • Ranibizumab/bevacizumab previos. • Lesiones que oscurezcan NVC en AFG. • Mujeres premenopáusicas sin contracepción. 			logística.
--	---	---	--	--	------------

A continuación se exponen las características particulares de cada uno de los trabajos.

Lalloum et al¹³⁰ estudian 32 lesiones subfoveales y yuxtafoveales tratadas con ranibizumab en una pauta de un inyección inicial seguida de inyecciones intravítreas *pro re nata* (1+PRN). La edad media es de 57 años (rango, 26-86 años), con EE medio de -13,5 D (rango, -6 a -23 D). Es un estudio prospectivo de 17 meses de seguimiento medio que incluye tanto pacientes naïve como tratados con TFD (40,6%). Debe haber transcurrido al menos un año desde el tratamiento con verteporfin y, lo que es más importante, no tienen que haber desarrollado fibrosis o atrofia secundarias a la TFD, ni ser refractarias al verteporfin. Es de suponer que se excluyen a estos pacientes con atrofia, fibrosis y refractarios en un intento de eliminar factores que pudieran condicionar el comportamiento visual después del tratamiento con ranibizumab. No obstante, al excluir a estos pacientes, los autores evalúan el cambio visual en ojos que, si bien poseen la limitación de ser lesiones recurrentes y, por ende, más resistente al tratamiento con antiVEGF, son *a priori* más receptivos para obtener resultados visuales favorables que si tuvieran atrofia o fibrosis. Es más, Lalloum et al¹³⁰ realiza un estudio comparativo entre lesiones naïve y tratadas previamente con TFD, que se

expondrá más adelante. Los resultados de este estudio comparativo tendrían mayor aplicación clínica si no se hubieran excluido lesiones con atrofia y/o fibrosis, ya que la práctica diaria nos indica que membranas con estas características son frecuentes en la realidad diaria.

Los pacientes son retratados con una inyección de ranibizumab en base a criterios visuales (pérdida de una línea o más de visión), aparición de nuevos sangrados, fuga tardía en el angiograma y presencia de edema o aumento de >50 micras en la medida del *central retinal thickness* (CRT) en el OCT.

Los autores estudian de forma concreta las variaciones de la AV y del CRT durante el estudio para ojos naïve y no naïve, así como los factores asociados a una mejoría visual y una reducción del grosor macular, datos que serán expuestos más adelante.

Los pacientes reciben tratamiento con norfloxacino tópico profiláctico antes y después del tratamiento. No observan efectos secundarios locales ni sistémicos.

Excluyendo esta tesis, Lalloum et al¹³⁰ estudian el segundo mayor número de casos con el seguimiento más largo publicado actualmente.

Monés et al¹³³ en un estudio prospectivo de 12 meses de duración evalúa el tratamiento de 23 ojos con una pauta de 1+PRN. La edad media es de 51,1(17,4) años. El EE medio es de -10,4 (10,4) D. Se incluyen ojos tratados previamente con TFD, bevacizumab o ambos sin otras restricciones. Un 60,9% de los pacientes son no naïve. Incluye lesiones subfoveales y juxtafoveales, sin cuantificarlas. Los retratamientos se realizan si existe presencia o recurrencia de líquido en la OCT o fuga angiográfica. La AV o la presencia de metamorfopsia son criterios de retratamiento en los casos en los que el OCT o la AFG son cuestionables. Después de cada inyección los pacientes son tratados con ciprofloxacino 0,03% y fluorometolona, sin realizarse tratamiento antibiótico días antes de cada intervención.

Como se verá más adelante, Monés et al¹³³ estudia particularmente el

cambio de la AV en dos subgrupos: los naïve vs no naïve y los menores vs mayores de 50 años. Evalúa asimismo la evolución de la atrofia neuroretiniana durante los 12 meses. Es importante resaltar que no aporta datos de OCT.

Se describe un caso de angina de pecho, al parecer no relacionada con el uso intravítreo de ranibizumab. No se hacen determinaciones de la PIO ni basal ni durante el seguimiento.

Silva et al¹³¹ publican en 2010 una serie a 12 meses de 34 lesiones subfoveales y juxtafoveales. Los resultados a 3 meses de 26 de esos 34 ojos y a 6 meses de 9 de los 26 aparecieron en la literatura en 2008¹²⁵. Ambos son estudios multicéntricos desarrollados por cinco oftalmólogos de cinco centros en España y Portugal. El hecho de ser multicéntrico presupone algunas limitaciones, si bien los autores admiten haberse esforzado en estandarizar al máximo los procedimientos en los cinco centros. Sin embargo, resulta necesario resaltar que de los cinco profesionales que hacen el primer trabajo (RMS, JMR-M, PR, AC y AB), uno de ellos (AB) es sustituido por otro (LR) para el segundo trabajo. Esto aumenta el sesgo en el trabajo más reciente, ya que, con independencia de los esfuerzos realizados por los autores, los últimos 6 meses del estudio a 12 meses de los pacientes inicialmente evaluados por AB, pasan a ser revisados por LR, cada uno con su experiencia clínica particular. Con la importante incongruencia añadida de que los autores afirman que el primer trabajo es retrospectivo y el segundo prospectivo.

A continuación se exponen algunas diferencias entre las dos series de Silva et al^{125,131}: en el estudio a 6 meses fueron incluidos pacientes que previamente habían recibido TFD (11/26), con independencia del tiempo transcurrido desde dicho tratamiento. Es decir, al no establecer un mínimo de tiempo que garantice la ausencia de efecto del verteporfin y no haber información al respecto, los resultados podrían estar influidos por un posible efecto residual de la TFD. En el trabajo a 12 meses, hay 13 ojos no naïve. No incluye a todos aquellos ojos que hayan recibido TFD en los últimos 3 meses.

Sin embargo, es importante destacar que 11 de estos 13 ojos no naïve fueron reclutados en el primer trabajo y no tienen establecido un mínimo de tiempo desde la TFD.

En el estudio a 12 meses, se hace una determinación rutinaria de la PIO en cada visita. En el primer trabajo, sólo se determinaba la PIO después de cada inyección. Es decir, hay pacientes a los que no se le determinó la PIO de forma mensual.

Los valores de CRT en la primera serie, los calcula el OCT de forma automática mediante el programa *fast macular thickness map* en cortes tomográficos de baja densidad. En el trabajo a 12 meses, los datos de CRT se obtienen de manera manual en cortes de alta densidad. Si la obtención de datos mediante distintos programas constituye una limitación reseñable, aún más la determinación manual de valores realizada por seis exploradores distintos.

La edad media es de 53 (18) años para la serie corta y 54 (17,3) años para la de 12 meses. El EE medio es de -12,2 (3,9) D para los 26 ojos del primer trabajo, sin aportarse esta información en el segundo. El régimen de tratamiento aplicado es de 1+PRN, siendo criterios de retratamiento la presencia de edema en el OCT, la metamorfopsia y/o la fuga angiográfica en ambos trabajos. Los pacientes son tratados antes y después de la inyección intravítrea con ofloxacino. No se describen complicaciones oculares ni sistémicas.

De forma particular, y como se reflejará después, ambos trabajos realizan un estudio comparativo de los pacientes naïve vs los no naïve respecto a las variables edad, seguimiento y AV basal, para la serie corta, y edad, AV basal, grosor macular central basal y respuesta a ranibizumab para la serie de 12 meses.

Lo realmente destacable por lo alarmante en estos dos trabajos es que, al buscar en el último trabajo los valores de AV inicial y tratamientos previos de los 26 ojos del primer estudio, los datos aportados en ambas series a este respecto no coinciden. Es más, uno de los criterios de inclusión de los dos

trabajos es una AV mínima de 20/400 (es decir, 30 letras). Si revisamos el paciente número 30 de la serie del 2010, comprobaremos que su AV inicial es de 3 letras. Otro criterio de inclusión que se incumple en ambos protocolos es el de la edad mínima. Se pide que los participantes tengan un mínimo de 21 años. El paciente número 13 de la serie corta tiene 20 años. Este paciente parece que es el número 10 de la serie a 12 meses, ya que los datos de AV inicial, AV en el primer mes y tratamientos previos coinciden. Sin embargo, el grosor macular inicial en el primer trabajo es de 228 micras y de 348 micras en el segundo. Puede que esta falta de coincidencia en los valores de OCT sea debida al modo de determinación de los datos, que difiere en ambas series como ya hemos comentado. No obstante, si, adicionalmente, no coinciden las series en los 26 pacientes comunes, ¿cómo, entonces, pueden ser comparables.

En adelante, nos referiremos al estudio de Silva et al¹³¹ de 12 meses para su análisis debido al mayor seguimiento (12 meses para todos los 34 casos) y mayor número de casos que el de 3-6 meses (3 meses para 26 ojos y 6 meses para 9 de ellos).

Konstantinidis et al¹²⁶ estudian 14 pacientes con lesiones subfoveales (79%) y yuxtafoveales. Es un estudio prospectivo con una media de seguimiento de 8,4(3) meses. La pauta de tratamiento empleada es 1+PRN. La edad media es de 59 (rango, 37 a 87) años y el EE medio es -12,5 (rango, -8 a -16) D. La mitad de los pacientes han recibido tratamiento previo con TFD, con el requisito fundamental de que el verteporfin fuese administrado al menos 6 meses antes del inicio del estudio. Registran datos de visión cercana en cada visita pero no se facilitan los resultados de los mismos.

Los autores emplean ofloxacino como tratamiento postinyección pero no como profilaxis previa. No se registra ningún tipo de complicaciones ni efectos secundarios. No se hacen determinaciones de la PIO.

Torrón et al¹²⁸ estudian 18 ojos tratados con ranibizumab en pauta 1+PRN durante un período medio de 7,5 meses. Es un análisis retrospectivo. Incluye lesiones subfoveales (77,7%) y yuxtafoveales. La edad media es de

54,4 años y el EE medio de -13,4 D. Más de la mitad (55,6%) de los pacientes habían recibido tratamiento previo con TFD, láser argón (un caso de NVC extrafoveal con recurrencia subfoveal) o TFD + bevacizumab (1 ojo). En estos casos, los autores establecen un tiempo mínimo de 3 meses para los que han recibido TFD y 2 meses para el paciente que recibió tratamiento con antiVEGF. Se analizan los valores medios de visión, CMT y número de inyecciones intravítreas en la muestra global y en relación a la presencia o no de TFD y a la edad, que se verán más adelante. No se han documentado efectos adversos ni complicaciones.

Lai et al¹²⁷ analizan 16 ojos miopes durante 12 meses. Es un estudio retrospectivo que emplea un régimen de 3+PRN. Es decir, inicia el tratamiento con una dosis de carga similar a la de nuestro estudio, con la singularidad de que los retratamientos necesarios se hacen con una nueva dosis de carga (una inyección al mes durante tres meses consecutivos). La edad media es de 60,8(10,7) años, con un EE medio de -10,9 (3,8) D. Todas las lesiones son naïve, de localización subfoveal o juxtafoveal (12,5%). Los pacientes recibieron tratamiento postinyección con levofloxacino. Los autores afirman que no se han detectado efectos secundarios ni complicaciones sistémicas ni oculares. Concretamente, afirman no haber encontrado aumentos en la PIO a pesar de que en ningún momento se informa del control rutinario de la PIO.

En la serie de **Ouhadj et al**¹³², se hace una evaluación prospectiva de 40 ojos con NVC sub o juxtafoveales que nunca antes habían recibido tratamiento para esa condición y que han sido tratados con ranibizumab intravítreo en pauta de 1+PRN. La edad media es de 40,2 (10,8) años. El seguimiento varía de los 3 a los 15 meses. Los autores no aportan datos del uso de antibiotepia postinyección. No se observan complicaciones.

Vadalà et al¹³⁴ llevan a cabo un estudio prospectivo de 40 ojos con NVC subfoveales (72,5%) y juxtafoveales tratadas con una pauta de 1 ranibizumab+PRN. Un 57,3% de las lesiones son naïve. El seguimiento medio es de 13,3(2) meses. La edad media 53(13) años. No se aportan datos del uso de antibiotepia postinyección. No se observan complicaciones. Esta serie estudia

la edad , el EE y el tamaño de la NVC como posibles factores pronósticos de la visión final. Compara asimismo y como veremos con posterioridad, los resultados en ojos naïve y tratados previamente.

La tabla 20 realiza una comparación de las características generales de las distintas series.

Tabla 20. Sinopsis de las principales características de los trabajos de ranibizumab en NVC miópica.

Serie	N	Seguimiento medio (meses)	Pauta	Edad media (años)	EE mínimo para inclusión	EE medio	Localización	Naïve (%)
Monés ¹³³	23	12	1+PRN	51,1	-5	-10,4	Sub/yuxta	39,1
Lalloum ¹³⁰	32	17	1+PRN	57	-6	-13,5	Sub(87,5%)/yuxta	59,4
Silva ¹²⁵	26	6	1+PRN	53	-8	-12,2	Sub/yuxta	61,8
Silva ¹³¹	34	12	1+PRN	54	-8	--	Sub/yuxta	57,7
Konstantinidis ¹²⁶	14	8,4	1+PRN	59	-6	-12,5	Sub (79%)/yuxta	50
Torrón ¹²⁸	18	7,5	1+PRN	54,4	--	-13,4	Sub(77,7%)/yuxta	44,5
Lai ¹²⁷	16	12	3+PRN	60,8	-6	-10,9	Sub(87,5%)/yuxta	100
Ouhadj ¹³²	40	8	1+PRN	40,2	--	-14,1	Sub(52,5%)/yuxta	100
Vadala ¹³⁴	40	13,3	1+PRN	53	-6	-13,5	Sub(72,5%)/yuxta	57,3
Calvo	67	16,4	3+PRN	59	-6	-11,5	Sub(59,7%)/yuxta	37,3

4.2. Resultados visuales

En esta tesis, los pacientes mejoran una media de 7,8 letras después de la primera inyección de ranibizumab. La dosis de carga aumenta la diferencia visual media a 12,6 letras, diferencia que se mantiene a los 12 meses y hasta el final del estudio. La segunda y la tercera inyecciones parecen reforzar el

efecto de la primera, consiguiendo no sólo un aumento de visión respecto al ya alcanzado con la primera dosis, sino también mantener ese aumento durante un periodo de tiempo medio de casi 16 meses. Hacia el final del estudio, se producen dos nuevos aumentos significativos de 18,3 letras y 19,1 letras respecto a la visita inicial. Estos aumentos se detectan en los meses 22 (n=18) y 24 (n=9). Este último aumento se mantiene en los meses 25, 26 y 27, aunque no adquiere significación estadística debido probablemente a escaso tamaño muestral en ese período (n=2).

El 86,6% de los pacientes evitan la pérdida de visión durante el seguimiento. El 79,1% de los ojos ganan visión, con un 40,3% de pacientes que ganan más de 15 letras (3 líneas de visión) y un 10,5% que ganan 30 letras (6 ó más líneas). Un 13,4% de los casos pierden visión.

Inicialmente, la mayoría de los pacientes (n=42) comprenden un rango de visión de 26 a 55 letras. Al finalizar el estudio, se produce un reagrupamiento en función de la visión final. Se observa una disminución de casos en el grupo basalmente mayoritario, con trasvase claro de pacientes a los grupos de mayor visión, que comprenden de 56 a 75 letras y de 76 a 90 letras. Éste último, en concreto, experimenta el mayor aumento, con un incremento del 84,2% de casos en comparación con la visita inicial.

Al comparar los resultados visuales de pacientes naïve con aquellos tratados previamente, se ha observado una mayor ganancia visual en los ojos naïve. Esto puede deberse al hecho de que las lesiones ya tratadas tienen más dañados los fotorreceptores maculares, con una posible limitación asociada para la recuperación visual. Las diferencias visuales entre los dos grupos se hacen más llamativas desde los 3 meses (ver tabla 7 y 8) y aumentan con el seguimiento. Sin embargo, estos resultados no han sido significativos. Si bien, el valor hallado de p de 0.08 indica que sería deseable aumentar el número de casos con el fin de determinar si estas diferencias encontradas pudieran ser reales, como ya han manifestado algunos autores^{130,131,133}. El análisis univariable encontró que los ojos con fibrosis basal ganaban menos visión que los que no la tenían. Adicionalmente, otro resultado de este análisis univariable fue que los tratamientos previos también limitaban la mejoría visual respecto a

los ojos naïve. Si observamos las características generales de los pacientes naïve y los no naïve comprobamos que casi el 24% de los ojos que habían recibido tratamiento previamente, presentaban fibrosis basal. Por el contrario, ningún ojo naïve presentaba fibrosis al inicio del estudio. Paralelamente, un 29% de las NVC no naïve son subfoveales frente a un 11% de las naïve. ¿Qué parte de responsabilidad tiene la fibrosis y/o la localización de la NVC en estos resultados visuales? El estudio de regresión lineal realizado concluye que ni la fibrosis basal ni el hecho de haber recibido tratamientos previos influyen en la visión final, aunque sí la localización, como expondremos más adelante.

En las otras series publicadas, la visión de la muestra estudiada siempre se ha visto incrementada. La tabla 21 recoge los resultados visuales de todos los trabajos antes mencionados.

Tabla 21. Resultados visuales de los trabajo que emplean ranibizumab en el tratamiento de las NVC miópicas.

Serie	N	Seguimiento	AV basal media(letras)	AV final (letras)	% de ≥3 líneas de AV final	% de ≥6 líneas de AV final	% Estabilidad de AV	% de perdedores de AV / ≥3 líneas
Monés ¹³³	23	12	53	+9,5	27	4,5	9,1	13,6 / 0
Lalloum ¹³⁰	32	17	53	+10	46,8	9,3	15,6	3,1/3,1
Silva ¹²⁵	26	6	50,4	+19	35	3,8*	--	11,1/0
Silva ¹³¹	34	12	51,8	+7,8	24	5,9	8,8	21/0
Konstantinidis ¹²⁶	14	8,4	53	+20	64	--	7,1	0/0
Torrón ¹²⁸	18	7,5	55	+10	--	--	16,6	5,5/0
Ouhadj ¹³²	40	8	15-68	+15	--	--	22,5	0/0
Vadala ¹³⁴	40	13,3	21	+19	59,4	--	12,5	7,5/0,02
Lai ¹²⁷	16	12	59	+15	62,5	12,5	0	6,3/0
Calvo	67	16,4	53,4	+12	40,3	10,5	7,5	13,4/4,6

*a los 3 meses

Monés et al¹³³ consiguen una mejoría visual final de 9,5 letras. Un 86,4% de los casos evitan la pérdida de visión, con un 69,5% que ganan al menos 1 línea de visión, un 27% de ojos que ganan más de 3 líneas y un 4,5% que ganan 6 líneas o más. El 9,1% mantienen su visión y un 13,6% de los pacientes pierden agudeza visual, sin detectarse pérdidas visuales significativas. Los autores afirman que algunos pacientes experimentan una mejoría de su AV después de la primera inyección de ranibizumab. Sin embargo, no aportan datos evolutivos de la AV para poder conocer en qué momento aproximado se produce el aumento visual y el comportamiento del mismo a lo largo de los 12 meses de estudio. No aportan explicaciones o justificaciones al respecto.

Los autores no facilitan información acerca del porcentaje de lesiones subfoveales o yuxtafoveales^{126-128,132-134}. Este dato es importante ya que la localización no subfoveal predice una ganancia final media de 8,3 letras respecto a las NVC subfoveales, según los resultados de nuestro modelo de regresión logística. En esta tesis, un 40,3% de las NVC (n=27) son no subfoveales, siendo éste el trabajo con mayor número de casos de lesiones no subfoveales de aquellos protocolos que aportan este dato^{126-128,132-134}. Este dato puede contribuir, entre otras causas, a la obtención de los buenos resultados visuales hallados.

Sería importante resaltar que, para los 14 pacientes no naïve de Monés et al¹³³, no se establece un tiempo de seguridad entre el último tratamiento con TFD, bevacizumab o combinado y la inclusión en el estudio. Si bien, analizando los datos de estos pacientes, todos ellos respetan un margen de tiempo de al menos 3 meses para la TFD y la combinación y de 1 mes para el antiVEGF.

En el tercer mes de seguimiento se pierde un caso, al que no se incluye en el análisis visual a los 12 meses. Sin embargo, sí se incluye en el cálculo de la media de inyecciones a los 12 meses, con escasa repercusión: 1,5

inyecciones de media frente a 1,6 ranibizumab intravítreo de media si se le excluye.

Los propios autores reconocen tener una muestra pequeña para realizar análisis por subgrupos. No obstante, estudian el cambio de visión en los ojos naïve vs no naïve y en relación con dos subgrupos de edad. Así, encuentran una mayor ganancia visual media en los ojos naïve que en los no naïve (+12,8 letras vs +7,4; $p < 0,05$, respectivamente). Paralelamente, también encuentra diferencias visuales para los sujetos jóvenes (menos de 50 años) en relación a los mayores de 50 años, con mejores resultados medios para los más jóvenes (+12 letras vs 7,3; $p < 0,05$, respectivamente). Estos datos deben interpretarse teniendo en cuenta que son el resultado de un análisis estadístico univariable y, por ello, es posible que otros factores puedan estar influyendo en estos resultados.

El análisis univariable realizado en esta tesis no encuentra diferencias reseñables entre ojos naïve y ya tratados, aunque sí resalta la necesidad de aumentar la muestra (p de 0,08). Es importante señalar el carácter descriptivo del resultado de este análisis univariable, al no confirmarse los tratamientos previos como una variable relacionada en nuestro análisis de regresión lineal realizado. Respecto a la edad, nuestro modelo de regresión lineal para predecir la AV final halló sólo una tendencia estadística para la variable edad, necesitándose más muestra para estudiar dicha variable.

Lalloum et al¹³⁰ obtienen un incremento medio en la AV de 10 letras (de 0.2 basal a 0.4 final). Un 81,2% ganan al menos 1 línea de visión, con un 46,8% de ojos que ganan ≥ 3 líneas y un 9,3% con 6 líneas o más. Sólo un ojo pierde visión (3,1%) y lo hace de forma significativa (más de 3 líneas). Hay 5 pacientes cuya AV final oscila entre una pérdida de hasta 3 líneas y una ganancia de hasta 1 línea de visión. Al consultar los resultados individuales, observamos que esos 5 pacientes (15,6%) finalizan es estudio con la misma visión con la que empezaron. Para uno de ellos en concreto, el paciente 27, los autores justifican la estabilidad de su AV por la extensión de un área de atrofia preexistente. Este paciente había recibido tratamiento previo con TFD.

Aunque los autores no lo especifican, es de suponer que ese área de atrofia es secundaria a la alta miopía, pues si fuera resultado del tratamiento previo con TFD, se estaría incumpliendo uno de los criterios de exclusión.

Los autores no encuentran asociación entre la mejoría visual final y el sexo, la edad o la visión inicial. Sí concluyen que los pacientes naïve ganan más visión que los previamente tratados con PDT ($p=0,046$). Relacionan esta diferencia con tres posibilidades: progresión de la fibrosis asociada a TFD, desarrollo de atrofia secundaria a TFD y daño en los fotorreceptores derivado de la lesión exudativa con larga duración.

Paralelamente, también relacionan, de forma negativa, el número de inyecciones de ranibizumab con la mejoría visual (a más tratamientos, menos ganancia de visión).

Esta tesis tiene resultados similares a los de Lalloum et al¹³⁰: el seguimiento (17 vs 16.4 meses, Lalloum et al¹³⁰ vs Calvo respectivamente), la ganancia visual final (+10 vs +12 letras), los pacientes que ganan 3 líneas o más de visión al final del estudio (46,8 vs 40,3%), los que ganan 6 líneas o más (9,3 vs 10,5%) y los que pierden 3 líneas o más (3,1 vs 4,6%). Sin embargo, el porcentaje de estabilidad visual en esta tesis es dos veces inferior al de Lalloum et al¹³⁰ y esto se relaciona con un mayor aumento de ojos que pierden visión en esta tesis (13,4% frente al 3,1%).

Estos datos de mejoría visual similares en ambos grupos puede llevarnos a considerar superior la pauta de tratamiento establecida por Lalloum et al¹³⁰ (1+PRN vs 3+PRN). No obstante, hay que resaltar que nuestro número de casos estudiado duplica el de Lalloum et al¹³⁰, por lo que es fundamental ser cauto al interpretar estos resultados. Adicionalmente, esta tesis incluye pacientes con fibrosis y atrofia basal, que *a priori* tienen un potencial de recuperación visual limitado por el daño en la retina neurosensorial. Estas circunstancias no se dan en la serie francesa, que, como ya hemos comentado, excluyen lesiones con fibrosis o atrofia basal y, sin embargo, los resultados visuales obtenidos son muy similares.

Analizando los resultados a 12 meses, **Silva et al**¹³¹ obtienen un incremento medio visual de +7,8 letras. Después de la primera inyección se produce el mayor aumento visual medio durante el estudio (+5 letras). Un 24% de ojos ganan ≥ 3 líneas de visión y un 5,9% ganan ≥ 6 líneas de AV. El 8,8% finalizan el estudio con la misma visión con la que lo comenzaron. Un 79% de los ojos evitan la pérdida de visión. El otro 21% pierden AV, sin detectarse casos de pérdida visual significativa. Esta serie registra el mayor porcentaje de casos que pierden visión. Silva et al¹²⁵ sugieren que este hecho podría atribuirse a tres causas posibles: no realizar una dosis de carga inicial con ranibizumab, realizar los retratamientos basándose principalmente en el OCT o bien un posible efecto de la TFD previa. Sin embargo, la mayoría de las otras series tampoco emplean la dosis de carga inicial, se basan principalmente en el OCT como criterio de retratamiento, también analizan pacientes tratados previamente con TFD y no hallan tantas pérdidas visuales. El hecho más llamativo es que los resultados visuales de Monés et al¹³³ y de Silva et al¹³¹ (12 meses) son muy parecidos, salvo en lo referido a los pacientes que pierden visión. Ambos tratan con un régimen de 1+PRN, ambos basan sus retratamientos en los datos del OCT y, adicionalmente, el porcentaje de lesiones tratadas previamente con TFD es similar en ambos trabajos (Monés et al¹³³, un 43,5% con TFD o en combinación vs Silva et al¹³¹, con un 45,5%). Es decir, sus protocolos son muy similares y, sin embargo, el porcentaje de perdedores hallado por Silva et al¹³¹ casi duplica la serie de Monés et al¹³³.

Finalmente, Silva et al¹³¹ observan que la pérdida de visión se produce mayoritariamente en los ojos no naïve (31% vs 9%), si bien esta comparación no es significativa, como veremos a continuación.

Silva et al¹³¹ detecta un aumento de visión significativo en el subgrupo de los ojos naïve a los 3,6,9 y 12 meses y en el de los tratados previamente con PDT a los 6,9 y 12 meses. Sin embargo, las diferencias visuales encontradas a los 12 meses al comparar ambos grupos entre sí (+9 letras en los naïve vs +6 letras en no naïve) no fueron significativas. En un análisis descriptivo, los autores detectan peores resultados visuales en los ojos tratados

previamente con TFD. Silva et al¹³¹ admiten muchas posibles explicaciones para este hecho, aunque resalta la idea de que la atrofia secundaria a la TFD y la resistencia de las membranas ya tratadas con verteporfin pueden limitar la mejoría visual en los ojos no naïve. Sin embargo, las diferencias visuales entre ambos subgrupos no son significativas, lo que debe hacernos interpretar estos resultados con cautela, considerando que otros factores pueden estar influyendo en estos datos.

Al estudiar los ojos que ganaban o perdían visión al final del estudio y relacionarlos con la mejoría o empeoramiento visual después de la primera inyección de ranibizumab, Silva et al¹³¹ sugieren que la respuesta visual al primer ranibizumab intravítreo puede ser predictiva del pronóstico visual ($p < 0.001$). Es decir, un paciente que pierde visión tras la primera inyección tiene más probabilidades de perder visión al final del estudio que otro que haya recuperado visión con el primer ranibizumab. Esta afirmación debe adquirir el valor de sugerencia al haber detectado este dato mediante un análisis univariable. En nuestro análisis de regresión lineal, la MAVC tras la primera inyección de ranibizumab no resultó entre las variables predictivas del resultado visual final, no así la MAVC tras la dosis de carga, que presupone una ganancia de final de 0,7 letras por cada letra ganada a los 3 meses.

Konstantinidis et al¹²⁶ obtiene una ganancia media visual de casi 4 líneas. El 93% de los ojos mejoran su AV, con un 64% que ganan 3 líneas o más de visión, el 7,1% mantienen su visión inicial y ningún refiere pérdidas visuales. Observamos cómo los pacientes mejoran visión desde la visita basal (0,19 decimal) a la visita del primer mes (0,36) y del tercer mes (0,43) para luego estabilizarse hasta el final del estudio. Este tipo de comportamiento se ha observado con las pautas de tratamiento que emplean dosis de carga iniciales con ranibizumab en DMAE exudativa^{100,101}. Esta tesis muestra una ganancia visual hasta la dosis de carga con una posterior estabilización de los valores visuales alcanzados tras las tres inyecciones de ranibizumab. Como veremos, Lai et al¹²⁷ también observan este comportamiento visual con la dosis de carga. Aunque resulta más comprensible que este aumento y posterior estabilización se dé con la dosis de carga, Konstantinidis et al¹²⁶ no hace referencia al motivo que podría justificar estos resultados aplicando una pauta

de 1+PRN.

Por otro lado, Konstantinidis et al¹²⁶ no encuentra relación significativa entre la edad y la mejoría visual al final del estudio.

Aunque esta serie tiene un 50% de ojos previamente tratados con TFD, los autores no aportan datos de un posible análisis entre ambos subgrupos.

Torrón et al¹²⁸ obtienen un 94,5% de casos que evita la pérdida de visión. Ningún paciente pierde visión de forma significativa y los que ganan visión, ganan al menos 5 letras. No hay resultados de mejoría significativa de visión pero más de la mitad de los casos estudiados (61,1%) ganan al menos 10 letras de visión a los 6m. Si bien el seguimiento es corto y la muestra pequeña, los resultados visuales obtenidos son buenos, comparables a los encontrados por Monés et al¹³³, Lalloum et al¹³⁰ y Silva et al¹³¹ e inferiores a la mejoría visual detectada por Konstantinidis et al¹²⁶ y Vadalà et al¹³⁴. No hay diferencias visuales entre los ojos tratados con TFD con anterioridad y los que no recibieron verteporfin, al igual que encontraron otros autores^{131,134}, incluida esta tesis. Sin embargo, Monés et al¹³² y Lalloum et al¹³⁰ sí han encontrado diferencias significativas en sus series, recordemos con análisis univariantes. Del mismo modo, los autores tampoco han hallado diferencias visuales reales en función de que la edad de los afectados fuera mayor o menor de 50 años.

Vadalà et al¹³⁴ obtiene asimismo resultados destacables con una pauta de 1+PRN. El 80% de los pacientes mejoran su visión inicial y sólo 3 ojos pierden agudeza visual (sólo uno sufre una pérdida significativa de visión). Se podría pensar que los buenos resultados son debidos a un mayor número de lesiones naïve. Sin embargo, los autores no encuentran diferencias significativas al comparar ojos previamente tratados con TFD con otros sin tratamiento previo en lo que respecta a las siguientes variables: edad, EE, tamaño de la NVC, MAVC, grosor macular central y respuesta a ranibizumab, con una AV final y un número de inyecciones similar en ambos grupos. Tampoco encuentran ninguna relación entre la MAVC final y el EE, la edad o el

tamaño de la NVC.

En la serie de Lai et al¹²⁷ la ganancia media visual es de 15 letras, con un 62,5% que ganan 3 ó más líneas de visión. Sólo un paciente (6,3%) sufrió pérdida visual leve asociada a una cicatriz subfoveal tras 3 inyecciones. La gráfica que representa el cambio medio en la visión en los 12 meses muestra un comportamiento visual ascendente desde la situación basal hasta el tercer mes, similar al detectado en esta tesis, en el de Konstantinidis et al¹²⁶ y en aquellos realizados en DMAE. De forma paralela, se observa que la mayor ganancia se produce después de la primera inyección. Este comportamiento no sólo se produce en la DMAE exudativa, sino también en esta tesis y en las series de Kostantinidis et al¹²⁶ y de Silva et al¹³¹. Es precisamente este hecho el que anima a muchos autores a recomendar una dosis de 1+PRN.

Estos resultados son los mejores obtenidos en la literatura en trabajos con ranibizumab con, al menos, un año de seguimiento. El hecho de que sólo incluya lesiones naïve nos invita a pensar que este tipo de lesiones es, *a priori*, más proclive a conseguir mejores valores visuales con una menor resistencia a los tratamientos. Si recordamos las series que han estudiado el efecto visual que supone haber sido tratado con anterioridad (TFD, bevacizumab, pegaptanib sódico)^{128,130,131,133,134}, Calvo, Monés et al¹³³, Lalloum et al¹³⁰, Silva et al¹³¹ y Calvo observan una mayor ganancia de visión en los ojos naïve en el análisis univariable. Sin embargo, la regresión estadística realizada en esta tesis no encuentra relación entre la visión final y el hecho de haber recibido o no tratamientos previos. La mayoría de las series publicadas^{125,126,128-134} han demostrado los buenos resultados anatómicos y visuales del protocolo 1+PRN, sin riesgos evidentes para los pacientes.

4.3. Resultados anatómicos (Grosor macular, GLD, área, fibrosis y atrofia)

4.3.1. Grosor macular (valores de OCT)

Todos los trabajos que estudian el comportamiento del grosor

macular¹²⁵⁻¹³⁴ obtienen una disminución significativa del mismo en la visita final, con independencia del tipo de OCT, los programas técnicos y la metodología empleados en cada serie.

Todos parten de un grosor macular central basal similar. En esta tesis se observa una disminución media de casi 100 micras (-93 micras; desde un valor medio basal de 308,5 micras a 214,8 μm al final del estudio). La primera inyección de ranibizumab ha sido la responsable de la primera gran reducción en el CMT. A ella se debe el 76,2% de la disminución media final. Sin embargo, al igual que sucede con la AV, la segunda y la tercera inyecciones parecen haber reforzado y, principalmente, estabilizado esa reducción durante las siguientes visitas del estudio. Lalloum et al¹³⁰ detecta una disminución similar (-92 μm ; de 336 a 233 micras). Esta reducción media en el grosor macular detectada por Lalloum et al¹³⁰ está relacionada con el grosor macular inicial, pero no con la edad, el sexo o los tratamientos previos.

Esta tesis ha estudiado la relación existente entre la agudeza visual y el CMT, detectando una correlación inversa entre ambas variables, principalmente después de la dosis de carga. Es decir, a menor grosor macular, en esta tesis, la visión aumenta y a la inversa.

Silva et al¹³¹ pasa de un grosor macular medio inicial de 307,6 a 263,4 micras para toda la serie, con una reducción también significativa para los ojos naïve en el análisis univariable. Torrón et al¹²⁸ observan una reducción media significativa de 344,9 micras al inicio a 212 micras a los 6 meses y, aunque no han encontrado diferencias al comparar ojos con TFD previa o sin ella, el valor de CMT es mayor en los pacientes mayores de 50 años.

Lai et al¹²⁷ sólo aporta datos hasta el mes 6, pasando de un grosor medio basal de 292 a un valor de 233 micras a los 6 meses. Por otro lado, Konstantinidis et al¹²⁶ obtiene la mayor reducción media de toda la literatura: -170 μm (de 304 μm a 153 μm), sin encontrar relación significativa entre la edad y estos cambios tomográficos. Varano et al¹²⁹ encuentran una reducción del grosor retiniano central de 244,6 micras de media al inicio a 191,4 micras de media al final de su seguimiento Vadalá et al¹³⁴ encuentra una reducción del grosor macular central medio de 218,9 micras a 175 micras de media al final

del estudio. Finalmente, Ouhadj et al¹³² pasa de un grosor macular medio de 305 micras basales a 200 micras de media al final del estudio.

4.3.2. GLD y Área

En esta tesis se observa una discretísima mejoría de la GLD y del área después de la dosis de carga. Ésta se mantiene durante el estudio, si bien resultaría más apropiado afirmar que estas variables no aumentan durante el seguimiento, debido a las ajustadas diferencias halladas respecto a la visita basal. Es decir, hemos observado un posible potencial de ranibizumab para, si no detener, al menos retrasar, el crecimiento de las membranas neovasculares miópicas. Esto queda reflejado en esta tesis por el hecho de que ninguna lesión no subfoveal se hace subfoveal durante el seguimiento.

Actualmente, en la valoración visual global de un paciente, la agudeza visual adquiere gran importancia, si bien hay que señalar la importancia del tamaño de la NVC, puesto que está directamente relacionado con el escotoma asociado que presentan los pacientes en su campo visual. Lo deseable es que el área de la NVC sea lo más pequeña posible pues así se facilita el proceso cerebral denominado supresión, por el cual el paciente elimina de forma temporal e inconsciente los escotomas secundarios a la lesión neovascular. La regresión de NVC miópicas o la disminución de su tamaño se ha descrito tras la TFD aunque con resultados visuales menos alentadores que los logrados con ranibizumab. (VIP).

Del todos los autores, sólo Konstantinidis et al¹²⁶ afirma que el tamaño medio determinado por AFG disminuye de forma significativa al final del estudio, sin aportar datos al respecto. Del mismo modo, Lai et al¹²⁷ determinan el área media basal (0,8 discos) sin encontrarse otros datos relacionados con el tamaño durante el estudio. En el resto de series no se estudian estas variables.

4.3.3. Fibrosis subretiniana

La aparición de fibrosis subretiniana asociada a la neovascularización coroidea miópica ha sido descrita de forma espontánea²⁴, secundaria a fotocoagulación, así como asociada al tratamiento con TFD¹³⁵. La aparición o el aumento de tejido fibrótico en el área de la NVC miópica presupone un daño añadido a los fotorreceptores, por lo que, un proceso *a priori* considerado como una manifestación de la inactividad de la NVC, adquiere especial importancia al suponer una seria amenaza para la visión.

Aunque el número de ojos con fibrosis basal es reducido, nuestro estudio detecta un empeoramiento significativo de la fibrosis al final, que ya se registra al año de seguimiento. Basalmente, el 14,9% (N=10) de los casos presentaban fibrosis. Este valor aumenta al 32,2% a los 12 meses y al 31,3% al final del estudio. Se podría sugerir que la aparición de fibrosis con ranibizumab se produce fundamentalmente durante el primer año de estudio, al igual que se ha observado en trabajos realizados con TFD¹³⁵. Sin embargo, esta tesis no ha podido relacionar la progresión de la fibrosis con un número creciente de ranibizumab intravítreo.

Si bien este aumento de tejido fibrótico pudiera limitar los resultados visuales de estos pacientes, observamos que el 81% de los ojos con fibrosis al final del seguimiento evitaron la pérdida de visión, el 71,4% ganan al menos una línea de visión, con un 19% que mejoran al menos 3 líneas. El 19% registran disminución visual, sin registrarse pérdidas significativas. Es decir, la presencia o empeoramiento de fibrosis subretiniana tras el tratamiento con ranibizumab no necesariamente implica a corto plazo una disminución en la visión, como ya observaron con los pacientes tratados con TFD que desarrollaban fibrosis¹³⁵.

Aunque inicialmente el análisis univariable insinuó que la fibrosis podía influir negativamente sobre la visión final siendo responsable de que las lesiones con tejido fibrótico ganaran menos visión que las que no lo tenían, la regresión lineal descartó este hecho. Existen motivos para sospechar que la fibrosis pueda interferir en la recuperación visual de los pacientes que la presentan debido a que la aparición de tejido fibrótico implica un daño importante de fotorreceptores Sin embargo no hemos encontrado asociación

significativa entre la fibrosis y la visión final.

No se ha encontrado ninguna relación entre el desarrollo o empeoramiento de la fibrosis con el tratamiento con ranibizumab. Sin embargo, se ha observado una tendencia para el tratamiento previo con TFD, hecho que otros autores han demostrado¹³⁶.

Ningún otro trabajo con ranibizumab en NVC miópica ha estudiado la evolución de fibrosis subretiniana, por lo que no podemos establecer comparaciones. Es más, la mayoría de estudios no aporta información específica sobre la fibrosis en sus pacientes. Por otro lado, Lalloum et al¹³⁰ excluyen los ojos con fibrosis, presumiblemente para no introducir más factores de confusión al comparar los resultados visuales.

4.3.4. Atrofia retinocoroidea

Yoshida et al¹³⁷ han descrito el desarrollo de atrofia retinocoroidea durante la evolución natural de membranas neovasculares miópicas. En su serie, el porcentaje de ojos afectados de atrofia pasó de un 0% inicial a un 74,1% a los 3 años y a un 96,3% a los cinco años de evolución. Esta expansión de la atrofia retinocoroidea con los años lleva asociado un pronóstico visual pobre. Del mismo modo, el estudio TAP (Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy study)¹³⁸ encontró un aumento de la atrofia en ojos tratados con varias sesiones de TFD. Paralelamente, otros autores han encontrado los mismo hallazgos con el uso de bevacizumab en miopes¹³⁹.

Es decir, la atrofia retinocoroidea puede ser el resultado de la evolución espontánea de NVC miópicas o bien de tratamientos como la TFD o el bevacizumab. Esta entidad adquiere una gran importancia clínica en cuanto que asocia un empeoramiento visual no deseable probablemente por el daño severo ocasionado en la retina neurosensorial, con especial alteración de los fotorreceptores, secundario a la expansión de la atrofia. La atrofia retinocoroidea justificaría la disminución de visión encontrada en lesiones sin actividad angiográfica ni tomográfica reciente.

Esta tesis ha detectado un empeoramiento significativo de la atrofia con ranibizumab, pasando de un 58,2% basal a un 70,2% final. No obstante, la mejoría visual conseguida para la serie global se mantiene de forma significativa durante dos años, con independencia de este empeoramiento de la atrofia. Este hecho confirma la sugerencia de Ikuno et al¹⁴⁰ de que el efecto negativo visual asociado a la expansión de la atrofia pudiera estar limitado. En esta tesis, 8 de los 28 ojos sin atrofia inicial terminaron el estudio con atrofia alrededor de la membrana neovascular miópica. Cinco de ellos habían recibido TFD previamente. Ya hemos comentado anteriormente que el tratamiento con TFD puede producir un empeoramiento de la atrofia. Esta tesis incluye pacientes tratados con TFD con al menos 3 meses transcurridos desde la última sesión con el fin de evitar posibles efectos residuales del tratamiento con TFD. Sin embargo, ¿con este margen de 3 meses estamos también eliminando la posibilidad de sufrir atrofia secundaria a las sesiones anteriores de TFD? Obviamente, no. Krebs et al¹⁴¹ han detectado la aparición de atrofia retinocoroidea asociada a una NVC miópica hasta tres años después de haber recibido tratamiento con verteporfin. Es necesario, por tanto, considerar si el empeoramiento de la atrofia se debe a la evolución natural de la NVC en altos miopes, a un efecto asociado a los tratamientos previos con TFD, a un impacto negativo de ranibizumab *per se*. Esta tesis no ha encontrado relación entre el seguimiento y el desarrollo o empeoramiento de la atrofia, si bien, nuestro seguimiento medio es bajo en comparación con la evolución de la enfermedad. Tampoco hemos observado una relación directa y significativa entre un mayor número de inyecciones de ranibizumab y la progresión final de la atrofia. Sorprendentemente, tampoco se han objetivado una relación entre el tratamiento previo con TFD y la atrofia al final del estudio. Los cambios encontrados en la atrofia, por tanto, no se relacionan con nuestro seguimiento, ni con el tratamiento con ranibizumab, como tampoco con las sesiones de TFD previas. Nos es difícil intentar aclarar a qué pudiera deberse este hecho, aunque, es posible que aumentando el tamaño muestral y el seguimiento de la serie podamos encontrar resultados más aclaratorios.

Si bien hemos observado un aumento significativo de la atrofia en nuestro estudio, resulta llamativo que ni el análisis univariable ni el de regresión

lineal relacionan la atrofia con la visión final. Quizá sea éste el motivo por el que la mejoría visual media se mantenga durante el seguimiento.

En la literatura, los trabajos que estudian la atrofia presente en el tratamiento con ranibizumab son pocos. Monés et al¹³³ no han detectado una incidencia aumentada de atrofia en sus 23 pacientes. Sin embargo reconocen que estos resultados podrían cambiar con un seguimiento más amplio. En la serie de Lalloum et al¹³⁰, 3 de los 29 ojos para los que se aportan datos de la presencia final de atrofia, la desarrollan. Los autores consideran que esta atrofia final puede ser secundaria al tratamiento previo con TFD que recibieron dos de los tres pacientes.

4.4. Inyecciones de ranibizumab

Esta tesis comienza el tratamiento con tres inyecciones intravítreas de ranibizumab. Este hecho supone *per se* la obtención de valores medios de inyecciones superiores a series que han empleado pautas 1+PRN. Esta tesis detecta una media de 4,2 inyecciones, con 1,2 retratamientos de media durante el seguimiento. Es importante saber interpretar adecuadamente este dato para percatarnos de que esa media de 4,2 inyecciones refleja principalmente la dosis de carga y no tanto la necesidad de recibir retratamientos con ranibizumab. Observamos que la media de inyecciones parece aumentar con el seguimiento (3,9 inyecciones de media a los 12 meses vs 4,7 a los 18 meses). Sin embargo, parece que alrededor del año y medio de estudio, el número medio de tratamientos se estabiliza (4,7 desde los 18 a los 27 meses), si bien es importante remarcar que la muestra disminuye en los últimos meses del estudio. Es decir, encontramos un aumento en el número medio de inyecciones con el tiempo hasta lograr una estabilización de la necesidad de tratamientos hacia el final del estudio. Sería fundamental estudiar si esta tendencia al estancamiento en el número de inyecciones persiste con un mayor seguimiento y, para ello, estudios más largos se hacen necesarios.

Para más de la mitad de pacientes (53,7%) la dosis de carga es suficiente para controlar la enfermedad y no padecer recidivas durante el estudio. Este dato, unido a los buenos resultados visuales obtenidos y al bajo número medio de retratamientos abre grandes expectativas en esta enfermedad. Aún más, en todos los ojos que se han retratado (46,3%) las primeras reinyecciones se han producido desde el mes 3 al 12, ninguno después del año, y el 51,6% recidivan entre la visita 3 y la 6. Es decir, en esta tesis, si los pacientes pasan un año sin necesidad de retratamiento, con gran probabilidad no necesiten más inyecciones de ranibizumab que la dosis de carga. Es más, en nuestro estudio, con un seguimiento medio aproximado de 16 meses, más de la mitad de los pacientes (52,4%) permanecen una media de 12 meses sin ser retratados. Todo esto se traduce en que, si bien se ha podido considerar la dosis de carga como un sobretratamiento en ojos miopes, en nuestra opinión, es la dosis de carga la que posibilita unos excelentes resultados visuales, una estabilidad visual mantenida en el tiempo y esto unido a un bajo número de retratamientos.

No obstante, la mayoría de los autores^{125,126,128,130-134} promueven un tratamiento sin dosis de carga al haber obtenido buenos resultados visuales con una pauta PRN y en base a las siguientes ideas:

En primer lugar, la máxima ganancia visual se produce tras la primera inyección, por lo que parece innecesario administrar sin justificación otras dos inyecciones más. Los estudios de ranibizumab en DMAE ANCHOR¹⁰¹ y MARINA¹⁰⁰ ya observaron este fenómeno: la ganancia visual media tras la primera inyección fue de +8,7 letras en el ANCHOR¹⁰¹ y de +4,1 en el MARINA¹⁰⁰. Y la ganancia tras la segunda y tercera inyección de ranibizumab fue de +1,3 y 0,2 en ANCHOR¹⁰¹ y 1,4 y 0,7 en MARINA¹⁰⁰. A partir de la tercera inyección, se comprobó que la ganancia media de visión era mínima en relación con la visita inmediatamente precedente. Es decir, la primera inyección conseguía más diferencia visual respecto al valor inicial que la segunda inyección respecto a la primera y aquella más ganancia visual que el tercer ranibizumab en relación al segundo. Sin embargo, la diferencia visual aportada por las siguientes inyecciones respecto a la visita precedente correspondiente era muy pequeña. Esto planteó la idea de que, posiblemente, comenzar el

tratamiento sin cuestionar las tres primeras inyecciones conseguiría una mejoría visual considerable y así aparecieron los estudios de ajuste de dosis^{102,103}.

Esta tesis ha observado un comportamiento visual similar al descrito con la dosis de carga. Es decir, si bien es cierto que es la primera inyección la que consigue un mayor beneficio visual, la segunda y la tercera mejoran una media de una línea la visión alcanzada con el primer tratamiento.

En segundo lugar, las membranas neovasculares miópicas suelen ser menos exudativas y menos agresivas que las secundarias a DMAE. Son lesiones menos activas, que tienden a acumular menos fluido en la retina. Esto hace que, *a priori*, respondan mejor al tratamiento y, por tanto, no necesiten una terapia intensiva para conseguir frenar su actividad.

Por otro lado, estos autores consideran necesario reducir en número de tratamientos para intentar disminuir los posibles riesgos sistémicos y oculares (entre ellos la atrofia Monés et al¹³²) derivados de las inyecciones de ranibizumab. Estos riesgos serán expuestos más adelante.

Lalloum et al¹³⁰ deciden emplear un protocolo de tratamiento de 1+PRN basándose en el hecho de las inyecciones intravítreas de ranibizumab en lesiones miópicas están consideradas como un tratamiento *off-label* (fuera de indicación), es decir que su uso no está autorizado para las membranas neovasculares secundarias a la alta miopía.

Finalmente, Monés et al¹³³ señalan la importancia de proteger la supervivencia de las neuronas retinianas del efecto inhibitorio de los antiVEGF. Sin embargo, publicaciones recientes al respecto no han demostrado que el tratamiento con ranibizumab afecte al grosor de la CFN retinianas en humanos¹⁴². Del mismo modo, estudios experimentales en modelos animales realizados en ratas y cerdos no han observado daño en las células ganglionares retinianas ni disminución de la función fagocítica de las células del EPR tras inyecciones repetidas de ranibizumab^{143,144}.

A continuación, se expone la tabla 21 comparativa con la media de inyecciones en cada serie.

Tabla 21. Sinopsis del número de inyecciones de ranibizumab en cada serie.

Serie (meses seguimiento)	Nº medio de inyecciones	% ojos sin retratamientos
Monés ¹³³ (12)	1,52	74
Lalloum ¹³⁰ (15)	3	--
Silva ¹²⁵ (6)	2,5	11,1
Silva ¹³¹ (12)	3,6	17,6
Lai ¹²⁷ (12)	3,8	81,3
Konstantinidis ¹²⁶ (8,4)	2,36	--
Torrón ¹²⁸ (7,5)	2,6	22,2
Vadalá ¹³⁴ (13,3)	2,8	--
Ouhadj ¹³² (8)	2,2	97,5
Calvo (17)	4,2 (3,9 en mes 12,n=59)	57,3

Las series que observan un mayor número medio de inyecciones son la de Lai et al¹²⁷ (3,8) y la nuestra (4,2), debido fundamentalmente a que ambas emplean la dosis de carga inicial. La media de 3,6 inyecciones de Silva et al¹³¹ obtenida a los 12 meses se aproxima más a las medias que emplean dosis de carga que a la que prescinden de ella. Es la serie de Monés et al¹³³ la que obtiene un menor número de ranibizumab intravítreo durante los 12 meses de

su estudio. Es un valor llamativamente bajo teniendo en cuenta que incluye lesiones tratadas previamente y, *a priori*, más resistentes a los tratamientos. Adicionalmente, el porcentaje de ojos que han precisado retratamientos es el más bajo de los aportados en las series sin dosis de carga. Estos resultados unidos a la mejoría visual obtenida (+9,5 letras), lleva a Monés et al¹³³ a recomendar el menor número de tratamientos posibles para estos pacientes, que conllevan riesgos sistémicos y locales asociados a las inyecciones de ranibizumab.

La media global de inyecciones de Konstantinidis et al¹²⁶ es de 2,36 (1,5), aunque para los 7 pacientes con un seguimiento mayor a 9 meses (9-16 meses) asciende a 2,7 (1,7). Sin duda, son valores medios muy buenos, más si observamos la mejoría visual obtenida en su serie. Sin embargo, hay que señalar el escaso seguimiento (el segundo más corto después del trabajo a 6 meses de Silva et al¹²⁵) y el bajo tamaño muestral (cuenta con el menor número de casos evaluados). Torrón et al¹²⁸ obtienen un valor medio de 2,6 (rango, 1-6) inyecciones y, aunque la ganancia visual de Konstantinidis et al¹²⁶ casi duplica la de Torrón et al¹²⁸, son trabajos, por lo demás, muy similares en cuanto a tamaño muestral y seguimiento medio. Torrón et al¹²⁸ no observan diferencias entre el número de inyecciones encontrado en ojos previamente tratados con TFD y los que no recibieron TFD. Tampoco ha visto diferencias en el número de tratamientos de ranibizumab en relación con la edad. Ouhadj et al¹³² obtiene una media de inyecciones similar a Torrón et al¹²⁸.

Silva et al^{125,131} observa un aumento del número medio de inyecciones con el seguimiento. En su primer trabajo, a los 3 m el número medio de ranibizumab fue de 1,9, que pasó a 2,5 inyecciones a los 6m. En la serie ampliada, el número medio de tratamientos va aumentando de 1,9 a los 3 meses, 2,5 a los 6 meses, 3 a los 9 meses y 3,6 a los 12 meses. Este incremento en el número de tratamientos con el tiempo también se observa en esta tesis, aunque con una estabilización hacia el final del estudio. En la visita final de los 12 meses, la media de 3,6 es muy similar a las 3,9 inyecciones encontradas en esta tesis en esa visita, sin embargo, la AV media conseguida en nuestro grupo en ese punto es mayor y posteriormente mantenida en el tiempo. Silva et al¹³¹ obtiene las medias más altas de inyecciones de

ranibizumab de todas las series sin dosis de carga, así como un porcentaje de retratamiento tres veces más alto que el encontrado por Monés et al¹³³.

Lai et al¹²⁷ es uno de los pocos autores que emplea una dosis de carga de ranibizumab. El número medio de inyecciones es de 3.8. Recordemos que los retratamientos en esta serie se realizan con tres inyecciones de ranibizumab, por lo que una media de tratamientos de 3,8 implica una muy baja necesidad de retratamientos y sugiere, por tanto, una buena respuesta de la enfermedad a la dosis de carga inicial. En nuestro estudio, la media de inyecciones es discretamente mayor (4.2), aunque con un mayor seguimiento. Sin embargo, Lai et al¹²⁷ describe un alto número de pacientes que no reciben retratamiento en comparación con esta tesis (81.3% vs 53.7%, respectivamente). Una posible explicación de esta diferencia es que todos los ojos estudiados por Lai et al¹²⁷ eran naïve mientras que en esta tesis hay un 62.7% de ojos previamente tratados. El análisis de regresión logística realizado en esta tesis identifica las lesiones tratadas previamente como más proclives a recibir un mayor número de retratamientos que los ojos naïve por lo que este hecho podría justificar las diferencias entre las dos series.

Lalloum et al¹³⁰ obtienen una media de inyecciones de 3, con un seguimiento medio de 17 meses. Nuestro estudio obtiene resultados visuales y de grosor macular muy parecidos a los de Lalloum et al¹³⁰, con un seguimiento medio similar. Sin embargo, la media de inyecciones es ligeramente mayor en esta tesis (4.2 vs 3 inyecciones). No obstante, es importante resaltar el hecho de que el número de ojos estudiados en esta tesis casi duplica el evaluado en el estudio de Lalloum et al¹³⁰.

Monés et al¹³³, Konstantinidis et al¹²⁶, Torrón et al¹²⁸, Silva et al¹³¹ y Lalloum et al¹³⁰, Ouhadj et al¹³² y Vadalà et al¹³⁴ han demostrado que la dosis de carga de ranibizumab no es necesaria para obtener una mejoría visual en membranas miópicas. Estos autores remarcan la necesidad de intentar reducir el número de inyecciones de ranibizumab en ojos con riesgo potencial de complicaciones, como son los altos miopes. Defienden una pauta de 1+PRN en base a la obtención de mejoría visual conseguida con menos inyecciones. No obstante, nuestro estudio, uno de los mayores en número de casos y

seguimiento, ha observado que la dosis de carga es una pauta segura de tratamiento que aporta una ventaja visual obtenida con la segunda y la tercera inyección, que ha demostrado mantenerse durante casi año y medio de seguimiento.

No obstante, a pesar de ser el trabajo con mayor número de casos analizados y de tener uno de los dos seguimientos más prolongados en la literatura actual, se necesitan más estudios que aumenten el tiempo de estudio, ya que tratamientos que han demostrado ser efectivos durante el primer año, no han conseguido mantener el beneficio obtenido a los 24 meses^{49,50}. Sería interesante saber si la mejoría visual media de 12 letras obtenida en esta tesis se mantiene más allá de la duración de nuestro estudio. Del mismo modo, análisis con un mayor seguimiento demostrarían si ranibizumab es un tratamiento capaz de mejorar la visión y mantenerla en el tiempo con independencia del deterioro progresivo de los fotorreceptores retinianos y del EPR, así como de la expansión de la atrofia retinocoroidea descrita en ojos miopes afectados de membranas neovasculares.

En muchos de los trabajos citados^{125,126,128,129,132}, el tamaño muestral es bajo, y el seguimiento es escaso. En todos ellos, incluido el presente, no hay grupo de control. Estas son las principales limitaciones comunes de las series existentes de ranibizumab en altos miopes.

Con el fin de optimizar al máximo necesario la pauta de tratamiento sería necesario comparar las distintas pautas existentes con ranibizumab. No se han publicado hasta la fecha estudios con ranibizumab que comparen la pauta de 3+PRN *versus* 1+PRN. Ruiz-Moreno et al¹⁴⁵, Niway et al¹⁴⁶ y Wakabayashi et al¹⁴⁷ realizan estudios comparativos de estas dos pautas de tratamiento con bevacizumab. Ruiz-Moreno et al¹⁴⁵ y Wakabayashi et al¹⁴⁷ obtienen resultados visuales similares con ambas pautas y un menor número de inyecciones en la pauta de 1+PRN. Niway et al¹⁴⁶, sin embargo, obtienen mejores resultados funcionales visuales en aquellos ojos que han recibido la dosis de carga. En este subgrupo es, además, donde menor número de ojos muestran recidivas. Este hecho también lo demuestra la serie de Ruiz-Moreno¹⁴⁵.

Asimismo, algunos autores han estudiado los resultados de un tratamiento combinado de ranibizumab/bevacizumab con TFD en un conato de reducir el número de inyecciones intravítreas. Desco et al¹⁴⁸ obtienen resultados visuales con el tratamiento combinado bevacizumab+TFD similares a los obtenidos con bevacizumab en monoterapia^{110,112,113}, con un menor número de inyecciones intravítreas requeridas en comparación con otros estudios publicados de monoterapia de bevacizumab¹¹⁴. Los autores le atribuyen a la TFD la capacidad de destruir las estructuras de la NVC resistentes al antiVEGF.

No obstante, Yoon et al¹⁴⁹ estudiaron 142 ojos con NVC miópica distribuidos en tres grupos de tratamiento: monoterapia de TFD (n=51), monoterapia de antiVEGF (n=63, de los cuales 18 ojos sólo con ranibizumab, 43 con bevacizumab y 2 mixtos) y combinación TFD+antiVEGF (n=28). El grupo de monoterapia de antiVEGF mostró ser superior a los grupos de TFD y combinación, no sólo en reducir la pérdida visual, sino también en mejorar la MAVC de los ojos con membranas miópicas. Concluyeron que la TFD puede incluso reducir la mejoría visual obtenida con el antiVEGF en monoterapia. Este hecho lo atribuyen al daño en el EPR o a la aparición / aumento de atrofia alrededor de la NVC asociado a la TFD.

Son necesarios estudios aleatorizados más amplios que nos ayuden a aclarar la pauta de tratamiento más adecuada así como el papel que pudiera desempeñar la TFD como posible terapia coadyuvante y, no tanto de primera línea.

4.5. Factores pronósticos de la visión final y del número de retratamientos.

El análisis de regresión realizado en este estudio ha identificado la visión inicial y la localización de la NVC como factores predictivos de la visión final. Los ojos que inicialmente presentan una mejor visión basal suelen tener un

menor daño a nivel de los fotorreceptores foveales. Es decir, un mayor grado de conservación retinocoroidea. Una menor alteración en estas capas permitiría una mayor ganancia visual con ranibizumab.

Paralelamente, en relación con la localización de la membrana neovascular, las lesiones no subfoveales suponen un factor predictivo positivo en cuanto que inicialmente no afectan a la zona de máxima visión. Por ello, si el tratamiento con ranibizumab impide la extensión subfoveal de estas lesiones, como se ha demostrado en esta tesis, los pacientes con NVC localizadas fuera de la ZAF ganarían más visión que los que padecen afectación subfoveal.

La edad y el área de la lesión coroidea muestran una tendencia estadística como factores predictivos negativos para la visión final. Aunque son necesarios más estudios con un mayor tamaño muestral para demostrarlo, los pacientes de mayor edad y aquellos con lesiones más grandes ganarían menos visión que los más jóvenes y que las membranas más pequeñas.

En relación a los trabajos realizados con ranibizumab, esta tesis y el realizado por Vadalà et al¹³⁴ son los únicos que realizan análisis estadísticos de regresión para identificar posibles factores que condicionen los resultados con ranibizumab. El resto de los autores emplean análisis univariados, con la limitación asociada en la interpretación de los resultados. Esta tesis tiene la ventaja de haber realizado análisis estadísticos más completos y detallados, lo que hace que nuestros resultados sean más convincentes.

En el estudio de Vadalà et al¹³⁴ no se encuentra ninguna relación significativa del EE, la edad o el tamaño de la lesión neovascular con la visión final. Del mismo modo, tampoco se obtienen resultados concluyentes al comparar los ojos que han recibido TFD previa con aquellos naïve en relación a la edad, EE, tamaño de la membrana neovascular, MAVC, grosor macular central y respuesta a ranibizumab.

Entre los otros autores que realizan test univariados, Konstantinidis et al¹²⁶ no encuentra relación entre la edad y la visión final, al contrario que Monés et al¹³² que obtiene mejores resultados visuales en los pacientes menores de 50 años.

Son varios los trabajos que, además del nuestro estudian, la influencia de los tratamientos previos en los resultados visuales finales con tests univariados ^{125,130,131,133}. Monés et al¹³³, Lalloum et al¹³⁰ y Silva et al^{125,131} obtienen mejores visiones finales en los ojos naïve. Esta tesis no encuentra diferencias significativas entre ambos grupos.

Del mismo modo, y aplicando tests univariados, Silva et al¹³¹ encuentra valores más bajos de grosor macular central en los ojos naïve y Lalloum et al¹³⁰ hallan una correlación negativa entre el número de inyecciones intravítreas y la mejoría visual. Por lo que los ojos con menos retratamientos obtendrían mejores visiones finales.

El conocimiento de la evolución natural de la miopía patológica complicada con NVC es fundamental para plantear el tratamiento de esta entidad. Algunas series han descrito un curso favorable de la NVC miópica: Avila et al²⁴ y Fried et al¹⁵⁰ observaron una estabilización o mejoría en la AV de 70 y 55 ojos tras un seguimiento aproximado de 3,5 y 5 años, respectivamente..

No obstante, la mayoría de los autores coinciden en el reservado pronóstico visual de las membranas miópicas. Yoshida et al²⁷ estudiaron 27 ojos durante un máximo de 10 años. Sus resultados reflejan un empeoramiento progresivo de la agudeza visual, que se hace patente a los 5 años de evolución (90% de los ojos con AV inferior a 0,1) y empeora en los 5 años siguientes hasta los 10 años desde el inicio del estudio (96% de los ojos con AV inferior a 0,1).

Este empeoramiento visual no se ha relacionado con la naturaleza exudativa de la NVC miópica, dado que este tipo de lesiones suele presentar una actividad, por lo general, autolimitada en el tiempo²⁷. Sin embargo, el desarrollo y aumento de atrofia retinocoroidea alrededor de la NVC, que se observa tras el cierre de la NVC miópica, es una complicación tardía ya descrita^{27,151-156} y que implica un descenso visual al afectar a la fóvea. Kojima et al¹⁵² observaron que el tamaño de la NVC puede condicionar el desarrollo de atrofia retinocoroidea en los pacientes menores de 40 años.

Sin embargo, se han identificado determinados factores basales que pudieran condicionar el pronóstico visual de estas lesiones en su curso natural. La edad del paciente en el momento de debut de la NVC miópica parece condicionar el pronóstico visual del mismo. Se ha demostrado que los pacientes más jóvenes tienden a mantener la visión, encontrando un empeoramiento visual claro en los pacientes más mayores¹⁵³⁻¹⁵⁵. Yoshida et al¹⁵⁴ observaron que los pacientes con 40 años o menos al inicio de la enfermedad no tuvieron un descenso significativo de la visión durante los 3 años de seguimiento. Sin embargo, los pacientes mayores de 40 años partían de una AV basal inferior a los más jóvenes y experimentaron un empeoramiento progresivo significativo de su visión hasta el final del estudio. Es importante resaltar que el tamaño de las NVC era significativamente mayor en el grupo de mayores y con mayor tendencia exudativa. Esto, unido a una mayor tendencia hacia la atrofia retinocoroidea en el grupo de pacientes mayores, hace que la visión en este grupo sea inferior al grupo de los jóvenes.

Del mismo modo, el tamaño de la NVC miópica, la localización de la misma y la AV al inicio de la enfermedad también han emergido como factores predictivos de la AV final en lesiones no tratadas. Se ha demostrado que las membranas de menor tamaño¹⁵⁵, la localización yuxtafoveal^{154,156} y una mayor visión basal¹⁵⁵ predisponen a un mejor pronóstico visual.

Hayashi et al¹⁵⁵ observaron la evolución natural de 57 pacientes. Después de 5 años, el análisis estadístico destacó que los pacientes con mejor pronóstico visual eran más jóvenes, tenían lesiones más pequeñas y una mejor AV inicial. Este estudio observó, asimismo, que las membranas yuxtafoveales eran más frecuentes en los pacientes con mejor pronóstico visual. Esta tesis sugiere que la inyección de ranibizumab puede no alterar la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, sería importante prolongar este estudio más de dos años para evaluar si ranibizumab es capaz de enlentecer este curso natural así como de mantener la ganancia visual lograda con este tratamiento.

Asimismo, con la aprobación de la TFD para el tratamiento de la NVC miópica, se intentaron identificar aquellos factores que pudieran condicionar la visión final de los ojos tratados con TFD. Si bien el estudio VIP^{49,50} no aporta información sobre la influencia de la edad en la AV final, algunas series posteriores identifican, del mismo modo, la edad del paciente¹⁵⁷⁻¹⁶¹ y la AV basal^{160,162} como factores predictivos de la visión final. Por ello, y al igual que se evidenció con las NVC miópicas no tratadas, los pacientes más jóvenes y con mejores AV al inicio del tratamiento con TFD conseguían una mejor visión final que aquellos más mayores y con puntuaciones más bajas de la AV previa al tratamiento. Axer-Siegel et al¹⁶¹ postularon que el peor resultado visual final encontrado en los sujetos más mayores podría justificarse por un EPR funcionalmente más deteriorado unido a una mayor susceptibilidad de sufrir daño coriocapilar secundario a la TFD. No obstante, posteriormente Maár N et al¹⁶³ no encontraron relación significativa entre el número de tratamientos con TFD y el deterioro visual. Axer-Siegel et al¹⁶¹ postularon que el daño en las células del EPR podría justificar una NVC más grande, más activa y con un mayor retraso en la regresión de la misma, lo que podría empeorar el resultado visual final. Sin embargo, Montero et al¹⁵⁷, como resultado de un análisis univariable, demostraron la presencia de atrofia retinocoroidea, más severa en el grupo de pacientes más mayores (más de 55 años) en relación al de los más jóvenes, lo que, según Avila et al²⁴ se asociaría a membranas menos agresivas con un menor grado de fuga en el angiograma. Esta atrofia más profunda encontrada en los pacientes más mayores también está relacionada con la visión final.

Pece et al¹⁵⁹ también identificaron el EE como factor predictivo de la visión final tras TFD. Así, los ojos con mayor EE ganarían más visión que los de menor defecto refractivo.

Ruiz-Moreno et al¹⁶⁰ publican en 2008 los resultados a 4 años de 39 pacientes tratados con TFD. Tras realizar un análisis de regresión, determinan la edad, la visión inicial como factores predictivos de la visión final. Concluyen que los pacientes más jóvenes y con mejor AV inicial recuperan más visión. Del mismo modo, los pacientes con membranas más grandes recuperan más visión al cerrarse la lesión que otros pacientes con NVC más pequeñas pero

que parten de una visión baja relacionada con otra patología diferente a la NVC miópica. Los autores creen que el paso de los años pueden relacionarse con la aparición de esclerosis en la coriocalilar así como defectos en el epitelio pigmentario, lo que limitaría la capacidad de recuperación visual de los pacientes más mayores.

En relación con el bevacizumab, Nakanishi et al¹⁶⁴ identifica, mediante regresión lineal, como factores predictivos de la visión final a los 24 meses de análisis, el tamaño basal de la NVC y la MAVC inicial. De tal modo que a menor tamaño de la NVC y menor visión iniciales, con mayor probabilidad se obtendrán mejores agudezas visuales finales. La mejoría visual en los pacientes con peores puntuaciones iniciales de AV se explican por el denominado efecto suelo/techo. Kuo et al¹⁶⁵ también identifica la MAVC inicial como factor predictivo de la visión final y, en el caso de los pacientes jóvenes menores de 50 años, también el EE. Otros factores como el número de tratamientos, la atrofia miópica o la atrofia alrededor de la NVC miópica han sido demostrados como predictivos negativos de la visión final en ojos tratados con bevacizumab¹⁰⁹.

En líneas generales, podemos observar que los principales factores demostrados en las diferentes series como posibles predictivos de la visión final son la edad y la visión inicial. Esto es así tratemos al paciente con TFD, ranibizumab, bevacizumab o dejando la lesión seguir su curso natural. Es decir, parece que los factores predictivos hallados en la observación de la enfermedad permanecen inalterables con independencia del tratamiento realizado. Esto significa que, sin dudar de la necesidad real de tratar esta enfermedad, los fármacos siguen encontrando limitaciones para mejorar la visión en los pacientes más mayores y con peor visión basal. Las alteraciones anatómicas encontradas en sujetos mayores y en aquellos con AV bajas, que, por otro lado, tienen un carácter crónico e incluso progresivo, podrían constituir en la actualidad una barrera infranqueable para todos los tratamientos existentes hasta la fecha.

Por otro lado, la localización no subfoveal de la NVC, así como el hecho de no haber recibido ningún tratamiento previo han sido identificados en nuestro estudio como factores predictivos positivos para una buena evolución anatómica y, con ello, para no necesitar retratamientos. Es decir, las lesiones no subfoveales y las naïve tienen más posibilidades de sólo necesitar la dosis de carga de ranibizumab para cerrarse definitivamente durante el período de seguimiento del estudio.

Tartar et al¹⁶⁶ estudiaron el efecto de la TFD en la expresión de VEGF en membranas neovasculares secundarias de DMAE. Observaron que los pacientes previamente tratados con TFD presentaban unos valores de VEGF mayores que los encontrados en los ojos naïve. Esta expresión aumentada de VEGF constituye un estímulo angiogénico importante que condiciona una mayor actividad de la NVC, demostrada por una mayor fuga angiográfica.

Aunque la patogenia de la DMAE exudativa es diferente de la NVC miópica, una mayor expresión de VEGF en los ojos previamente tratados con TFD podría justificar que las membranas de ojos no naïve necesiten más inyecciones de ranibizumab que los naïve. Adicionalmente, las lesiones recurrentes suelen ser más resistentes al tratamiento que las NVC no tratadas con anterioridad.

Resulta difícil aventurar una explicación que justifique el hecho de que las NVC no subfoveales tienen más probabilidades de necesitar menos retratamientos que las subfoveales. Es cierto que el hecho de haber recibido tratamiento previo fue incluido como factor en el análisis de regresión logística sin despuntar como factor predictivo, sin embargo, el 40,7% de las NVC no subfoveales recibieron TFD previamente, en comparación con un porcentaje superior (72,5%) observado en las subfoveales. Estudios posteriores deberían centrarse también en este hecho.

Las lesiones grandes y la presencia de LSR se han presentado como factores predictivos del número de tratamientos con bevacizumab. Del mismo

modo, una mayor atrofia se relaciona de un modo algo incierto para sus autores, con un mayor número de inyecciones de bevacizumab¹⁰⁹.

En resumen, podríamos afirmar que las NVC miópicas precisan un tratamiento que posibilite a los pacientes afectados una recuperación visual, en la medida de lo posible, que pueda normalizar su vida diaria. Parece que el tratamiento con ranibizumab supone una opción segura y eficaz para esta patología, sobrepasando en expectativas al tratamiento actualmente aprobado. Otros fármacos antiangiogénicos, como bevacizumab¹⁰⁷⁻¹¹⁴ han demostrado resultados visuales y anatómicos paralelos a los obtenidos con ranibizumab.

Gharbiya et al¹⁶⁷ en un estudio aleatorizado de seis meses compara los resultados visuales y anatómicos de ojos con NVC miópicas tratados con ranibizumab intravítreo (n=16) o bevacizumab intravítreo (n=16) en una pauta de 1+PRN. No encuentra diferencias significativas entre ambos fármacos: ambos demostraron una eficacia similar en la mejora visual final, así como en la reducción del grosor foveal central y en el número medio de inyecciones a corto plazo. Son resultados limitados en cuanto al seguimiento y al número de ojos estudiado que precisan estudios más extensos.

Con independencia de la gran diferencia económica existentes entre los dos fármacos, hasta la fecha, ranibizumab aporta la seguridad de que está diseñado para uso intraocular, aún tratándose ambos antiVEGF de tratamientos sin autorización.

La realización de estudios más universales se hace necesaria, e incluso urgente, con el fin de actualizar el tratamiento de elección de la neovascularización coroidea en el alto miope. Ha de investigarse con cautela el fármaco de elección así como la dosis y el protocolo de actuación con el

objetivo de englobar el estudio de una enfermedad tan incapacitante y frecuente como ésta.

5. CONCLUSIONES

1. El tratamiento de las NVC miópicas con ranibizumab intravítreo, siguiendo las dosis de carga inicial recomendada en DMAe exudativa, es efectivo para estabilizar y mejorar la visión de los pacientes afectados.
2. Ranibizumab intravítreo es efectivo para reducir en grosor macular central determinado por OCT, así como de evitar el crecimiento de la NVC miópica determinado por AFG.
3. El número medio de inyecciones durante el estudio fue de 4,2.
4. Los factores que basalmente pueden influir en la visión final en este estudio son la visión inicial, a los 3 meses y la localización.
5. Los factores que basalmente pueden influir en la necesidad de ser retratado con ranibizumab son la localización de la NVC y el ser lesiones no naïve.
6. Existe un empeoramiento de la atrofia retinocoroidea ya existente al inicio del estudio, así como una aparición de misma en ojos sin atrofia inicial.
7. No se han observado acontecimientos adversos importantes oculares ni sistémicos con el uso de ranibizumab intravítreo en NVC miópicas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ghafour IM, Allan D, Foulds WS. Common causes of blindness and visual handicap in the west Scotland. *Br J Ophthalmol* 1983;67:209-213.
2. Sperduto RD, Seigel D, Roberts J, et al. Prevalence of myopia in the United States. *Arch Ophthalmol* 1983;101:405-407.
3. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph. VIII. Visual Acuity. *Surv Ophthalmol* 1980;24:472-479.
4. Sorsby A, Sheridan M, Leavy GA, et al. Vision, visual acuity and ocular refraction of young men. *Br Med J* 1960;1:1394-1398.
5. Stromberg E. Über refraction und Achsenlänge des menschlichen Auges. *Acta Ophthalmol* 1936;14:281-293.
6. Curtin BJ. "The myopias": basic science and clinical management. Philadelphia: Harper & Row; 1985.
7. Tano Y. Pathological myopia: where are we now? *Am J Ophthalmol* 2002;134:645-660.
8. Blach RK. Hereditary myopia. In: Krill AE, Archer DB, eds. Hereditary retinal and choroidal diseases, vol. 2. Clinical characteristics. Hagerstown, MD: Harper & Row, 1977:911-937.
9. Wong L, Coggon D, Crudas M, et al. Education, reading and familial tendency as risks factors for myopia in Hong Kong fishermen. *J Epidemiol Commun Health* 1993;47:50-53.
10. McBrien NA, Adams DW. A longitudinal investigation of adult-onset and adult-progression of myopia in an occupational group. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:321-333.
11. Lloyd RI. Clinical studies of the myopic macula. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1953;51:273-284.
12. Tokoro T. On the definition of pathological myopia in group studies. *Acta Ophthalmol* 1988;66:107-108.
13. Balacco-Gabrieli C. Aetiopathogenesis of degenerative myopia: a hypothesis. *Ophthalmologica* 1982;185:199-204.
14. Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes in the myopic eye. *Am J Ophthalmol* 1971;71:42-53.

15. Hayes BP, Fitzke FW, Hoods W, et al. A morphological analysis of experimental myopia in young chickens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:981-991.
16. Yip SP, Leung KH, Ng PW, et al. Evaluation of proteoglycan gene polymorphisms as risk factors in the genetic susceptibility to high myopia. *Invest I Vis Sci* 2011;16;52:6396-6403.
17. Yip SP, Leung KH, Fung WY et al. A DNA pooling-based case-control study of myopia candidate genes COL11A1, COL18A1, FBN1, and PLOD1 in a Chinese population. *Mol Vis* 2011;17:810-821.
18. Shi Y, Li Y, Zhang D, et al. Exome sequencing identifies ZNF644 mutations in high myopia. *PLoS Genet* 2011;7:e1002084. Epub ahead of print.
19. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clin Genet* 2011;79:301-320.
20. Tucker GS, Yinon U. Refractive error, gross morphometry and light microscopy of eyes from chickens following lid suture (abstract). *Neuroscience* 1983;9:376-380.
21. Yinon U. Myopia induction in animals following alterations of the visual input during development: a review. *Curr Eye Res* 1984;3:677-690.
22. Greene PR. Mechanical considerations in myopia: relative effects of accommodation, convergence intraocular pressure, and the extraocular muscles. *Am J Optom Physiol Opt* 1980;57:902-914.
23. Steidl SM, Pruett RC. Macular complications associated with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 1997;123:181-187.
24. Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984;91:1573-1581.
25. Milch FA, Yanuzzi LA, Rudick AJ. Pathologic myopia and subretinal hemorrhages. *Ophthalmology* 1987;94 (suppl.):117.
26. Johnson DA, Yanuzzi LA, Shakin JL, et al. Lacquer cracks following laser treatment of choroidal neovascularization in pathological myopia. *Retina* 1998;18:118-124.

27. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology* 2003;100:1297-1305.
28. Foerster R. Ophthalmologische Beiträge. Berlin: Enslin;1982:55.
29. Fuchs E. Der centrale schwarze Fleck bei Myopie. *Z Augenheilkd* 1901;5:171-178.
30. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularization in pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2003;87:560-563.
31. Soubrane G, Coscas GJ. Capítulo 62 en: Ryan SJ, Retina. Philadelphia, Mosby, 2006, 1115-1133.
32. Noble KG, Carr RE. Pathologic myopia. *Ophthalmology* 1982;89:1099-1100.
33. Avetisov ES, Savitskaya NF. Some features of ocular microcirculation in myopia. *Ann Ophthalmol* 1977;9:1261-1264.
34. Quaranta M, Arnold J, Coscas G, et al. Indocyanine green angiographic features of pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 1996;122:663-671.
35. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
36. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP et, al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102:217-229.
37. Secretan M, Khun D, Soubrane G, et al. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologica myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:307-316.
38. Jalk AE, Weiter JJ, Trempe CL, et al. Choroidal neovascularization in degenerative myopia: role of laser photocoagulation. *Ophthalmic Surg* 1987;18:721-725.
39. Pece A, Brancato R, Avanza P, et al. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathological myopia: long-term results. *Int Ophthalmol* 1994;18:339-344.

40. Morgan Ch, Schatz H. Atrophic creep of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation. *Ophthalmology* 1989;96:96-103.
41. Soubrane G, Pison J, Bornert P, et al. Neo-vaisseaux sous-rétiniens de la myopie dégénérative: résultats de la photocoagulation. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1986;86:269-272.
42. Brancato R, Pece A, Avanza P, et al. Photocoagulation scar expansion after laser therapy for choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Retina* 1990;10:239-243.
43. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908-1914.
44. Uemura A, Thomas MA. Subretinal surgery for choroidal neovascularization in patients with high myopia. *Arch Ophthalmol* 200;118:344-350.
45. Bottoni F, Pergo E, Airaghi P, et al. Surgical removal of choroidal neovascularization membranes in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:573-582.
46. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, et al. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994;101:1384-1396.
47. Ruiz-Moreno JM, De-la-Vega C. Surgical removal of choroidal neovascularization in highly myopic patients. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1041-1043.
48. Glacet-Bernard A, Simon P, Hamelin N, et al. Translocation of the macula for management of subfoveal choroidal neovascularization: comparison of results in age-related macular degeneration and degenerative myopia. *Am J Ophthalmol* 2001;131:78-89.
49. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no 1. *Ophthalmology* 2001;108:841-852.
50. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia.

- 2-year results of a randomized clinical trial-VIP report no 3. *Ophthalmology* 2003;110:667-673.
51. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: three-year results - VIP report no 5. *Ophthalmology* 2004;111:2144.
52. Montero JA, Ruiz-Moreno JM. Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic subfoveal choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:173-176.
53. Axer-Sieger R, Ehrlich R, Weinberger D, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in high myopia in a clinical setting: visual outcome in relation to age-treatment. *Am J Ophthalmol* 2004;138:602-607.
54. Lam DS, Chan WM, Lui DT, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization of pathologic myopia in Chinese eyes: a prospective series of 1- and 2-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1315-1319.
55. Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Subretinal fibrosis after photodynamic therapy in subfoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol* 2003;87:856-859.
56. Husain D, Miller JW, Michaud N, et al. Intravenous infusion of liposomal benzoporphyrin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996;114:978-985.
57. Schmidt-Erfoud U, Miller JW, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1177-1187.
58. Ergun E, Heinzl H, Stur M. Prognostic factors influencing visual outcome of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2004;138:434-438.
59. Degenring RF, Jonas JB. Photodynamic therapy in combination with intravitreal triamcinolone for myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:621.
60. Chan WM, Lai TY, Wong AL, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of choroidal

- neovascularization secondary to pathological myopia: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:174-179.
61. Nowak, JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58:353-363.
62. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;96:15-18.
63. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-858.
64. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-985.
65. LeCouter J, Moritz DR, Li B, et al. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science* 2003;299:890-893.
66. Autiero M, Luttun A, Tjwa M et al. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost* 2003;1:1356-1370.
67. Lange T, Guttman-Raviv N, Baruch I, et al. VEGF162, a new heparin-binding vascular endothelial growth factor splice form that is expressed in transformed human cells. *J Biol Chem* 2003;278:17164-17169.
68. Waltenberger J, Claesson-Welsh I, Siegbahn A, et al. Different signal transduction properties of KDR and Fltr1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1994;269:26988-26995.
69. Fairbrother WJ, Champe MA, Christinger HW, et al. Solution structure of the heparin-binding domain of vascular endothelial growth factor. *Structure* 1998;6:637-648.
70. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basis science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
71. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, et al. The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem* 1996;271:7788-7795.

72. Houck KA, Leung DW, Rowland AM, et al. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem* 1992;267:26031-26037.
73. Park JE, Keller GA, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cell* 1993;4:1317-1326.
74. Küsters B, de Waal RM, Wesseling P, et al. Differential effects of vascular endothelial growth factor A isoforms in a mouse brain metastasis model of human melanoma. *Cancer Res* 2003 1;63:5408-5413.
75. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:795-803.
76. Witmer AN, Dai J, Weich HA. Expression of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2 and 3 in quiescent endothelia. *J Histochem Cytochem* 2002;50:767-777.
77. Miller JW, Adamis AP, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab rev* 1997;13:37-50.
78. Wells JA, Murthy R, Chibber R, et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 1996;80:363-366
79. Kvant A, Algvere PV, Berglin L, et al. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929-1934.
80. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:964-970.
81. Baffi J, Byrnes G, Chan CC, et al. Choroidal neovascularization in the rat induced by adenovirus mediated expression of vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3582-3589.

82. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-2816.
83. Michels S, Schmidt-Erfurth U, Rosenfeld PJ. Promising new treatments for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:779-93.
84. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-4599.
85. Muller YA, Chen Y, Christinger HW, et al. VEGF and the Fab fragment of a humanized neutralizing antibody: crystal structure of the complex at 2.4 Å resolution and mutational analysis of the interface. *Structure* 1998;15:6:1153-1167.
86. Baca M, Presta LG, O'Connor SJ, et al. Antibody humanization using monovalent phage display. *J Biol Chem* 1997 18;272:10678-10684.
87. Chen Y, Wessmann C, Fuh G, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 1999;293:865-881.
88. Jackson TL, Antcliff RJ, Hillenkamp J, et al. Human retinal molecular weight exclusion limit and estimate of species variation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2141-2146.
89. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of ¹²⁵I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27:536-544.
90. Reff ME, Hariharan K, Braslawsky G. Future of monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Control* 2002;9:152-166.
91. Raghavan M, Bjorkman PJ. Fc receptors and their interactions with immunoglobulins. *Annu Rev cell Dev Biol* 1996;12:181-220.

92. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:257-261.
93. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:262-269.
94. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-339.
95. Rosenfeld PF, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-335.
96. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-346.
97. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1048-1053.
98. Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G, et al. Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:631-632.
99. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular AMD. A phase I/II multicentered, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006; 113:633-642.
100. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
101. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.

102. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
103. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-583.
104. Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, et al. Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1368-1370.
105. Sakaguchi H, Ikuno Y, Gomi F, et al. Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularisation associated with pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2007;91:161-165.
106. Mandal S, Garg S, Venkatesh P, et al. Intravitreal bevacizumab for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1487-1492.
107. Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Intravitreal bevacizumab to treat myopic choroidal neovascularization: 2-year outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:937-941.
108. Gharbiya M, Allievi F, Conflitti S, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization: the second year of a prospective study. *Clin Ter* 2010;161(3):e87-93.
109. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. *Am J Ophthalmol* 2009 ;147:94-100.e1. Epub ahead of print.

110. Chan WM, Lai TY, Liu DT, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularisation: 1-year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol* 2009;93:150-154.
111. Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Retina* 2009;29:750-756.
112. Hernández-Rojas ML, Quiroz-Mercado H, Dalma-Weiszhausz J, et al. Short-term effects of intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2007;27:707-712.
113. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Amat-Peral P. Myopic choroidal neovascularization treated by intravitreal bevacizumab: comparison of two different initial doses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:595-599. .
114. Wakabayashi T, Ikuno Y, Gomi F. Different dosing of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization because of pathologic myopia. *Retina* 2011;31:880-886.
115. Chan WM, Lai TY, Chan KP, et al. Changes in aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelial-derived factor levels following intravitreal bevacizumab injections for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration or pathologic myopia. *Retina* 2008;28:1308-1313.
116. Bennett MD, Yee W. Pegaptanib for myopic choroidal neovascularization in a young patient. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:903-905.
117. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group (ETDRS). Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.

118. Macular Photocoagulation Study Group (MPS). Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-1257.
119. Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravenous injections. *Retina* 2004;24:699-705.
120. SPSS version 15.0. SPSS Inc. Chicago. IL. USA.
121. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-1908.
122. Figurska M, Stankiewicz A. Anty-VEGF therapy in the treatment of myopic macular choroidal neovascularization--cases report. *Klin Oczna* 2008;110:387-391.
123. Kumaran N, Sim DA, Tufail A. Long-term remission of myopic choroidal neovascular membrane after treatment with ranibizumab: a case report. *J Med Case Reports* 2009;28:3-84.
124. Nor-Masniwati S, Shatriah I, Zunaina E. Single intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1079-1082.
125. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, et al. Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2008;28:1117-1123.
126. Konstantinidis L, Mantel I, Pournaras JA, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:311-318. Epub 2008 Nov 29.

127. Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Retina* 2009;29:750-756.
128. Torrón C, Egea C, Ferrer E, et al. Ranibizumab as treatment for myopic choroidal neovascularization. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84:507-514.
129. Varano M, Tedeschi M, Oddone F, et al. Microperimetric retinal changes in myopic choroidal neovascularization treated with intravitreal ranibizumab. *Retina* 2010;30:413-417.
130. Lalloum F, Souied EH, Bastuji-Garin S, et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization complicating pathologic myopia. *Retina* 2010;30:399-406.
131. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Rosa P, et al. Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: 12-month results. *Retina* 2010;30:407-12.
132. Ouhadj O, Bouarfa A, Akel S, et al. Intravitreal ranibizumab injections for the treatment of choroidal neovascularization complicating high myopia. *J Fr Ophtalmol* 2010;33:649-654.
133. Monés JM, Amselem L, Serrano A, et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: 12-month results. *Eye* 2009;23:1275-1280.
134. Vadalà M, Pece A, Cipolla S, et al. Is ranibizumab effective in stopping the loss of vision for choroidal neovascularisation in pathologic myopia? A long-term follow-up study. *Br J Ophthalmol* 2011;95:657-661.
135. Montero JA, Ruiz-Moreno JM. Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic choroidal naovascularization. *Br J Ophthalmol* 2003;87:173-6.
136. Ruiz-Moreno JM, Amat P, Montero JA, et al. Photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization in highly myopic patients: 4 years outcome. *Br J Ophthalmol* 2008;92:792-794.
137. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology* 2003;110:1297-1305.

138. Treatment of AMD with PDT Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in AMD with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.
139. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Teramukai S, et al. Comparison of visual outcome and regression pattern of myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab or after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2009;148:396-408.
140. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. *Am J Ophthalmol* 2009;147:94-100.
141. Krebs I, Binder S, Stolba U, Glittenberg C, Brannath W, Goll A. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: three-year results after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2005;140:416–425.
142. Horsley MB, Mandava N, Maycotte MA, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol* 2010;150:558-561.
143. Thaler S, Fiedorowicz M, Choragiewicz TJ, et al. Toxicity testing of the VEGF inhibitors bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in rats both with and without prior retinal ganglion cell damage. *Acta Ophthalmol* 2010;88:170-176.
144. Klettner A, Möhle F, Roeder J. Intracellular bevacizumab reduces phagocytotic uptake in RPE cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:819-824.
145. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Amat-Peral P. Myopic choroidal neovascularization treated by intravitreal bevacizumab: comparison of two different initial doses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:595-599.
146. Niwa Y, Sawada O, Miyake T, et al. Comparison between One Injection and Three Monthly Injections of Intravitreal Bevacizumab for Myopic Choroidal Neovascularization. *Ophthalmic Res* 2011;47:135-140

147. Wakabayashi T, Ikuno Y, Gomi F. Different dosing of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization because of pathologic myopia. *Retina* 2011;31:880-886.
148. Desco MC, Mataix J, Garica-Pous M, et al. Photodynamic Therapy and bevacizumab to treat myopic neovascular membranes. One-year follow-up. *Retina* 2011;31:475-481.
149. Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2010;30:418-424.
150. Fried M, Siebert A, Meyer-Schwickerath G. A natural history of Fuchs'spot: a long term follow-up study. *Doc ophthalmol* 1981;28:215-221.
151. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 2010;117:1595-1611.
152. Kojima A, Ohno-Matsui K, Teramukai S, et al. Factors associated with the development of chorioretinal atrophy around choroidal neovascularization in pathological myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:114-119.
153. Tabandeh H, Flynn HW Jr, Scott IU, et al. Visual acuity outcomes of patients 50 years of age and older with high myopia and untreated choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1999;106:2063-2067.
154. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ohtake Y, et al. Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia. A comparison between age groups. *Ophthalmology* 2002;109:712-719.
155. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Yoshida T, et al. Characteristics of patients with a favorable natural course of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:13-19.
156. Bottoni F, Tilanus m. The natural history of juxtafoveal and subfoveal choroidal neovascularization in high myopia. *Int Ophthalmol* 2001;24:249-255.

157. Montero JA, Ruiz-Moreno JM. Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic subfoveal choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2003;87:173-176.
158. Pece A, Vadalà M, Isola V, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:449-454.
159. Pece A, Isola V, Vadalà M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: long-term study. *Retina* 2006;26:746-751.
160. Ruiz-Moreno JM, Amat P, Montero JA, et al. Photodynamic therapy to treat choroidal neovascularisation in highly myopic patients: 4 years' outcome. *Br J Ophthalmol* 2008 ;92:792-494.
161. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Weinberger D, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in high myopia in a clinical setting: visual outcome in relation to age at treatment. *Am J Ophthalmol* 2004;138:602-607
162. Ergun E, Heinzl H, Stur M. Prognostic factors influencing visual outcome of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2004;138:434-438.
163. Maár N, Ergun E, Luksch A, et al. Treatment frequency and visual outcome in subfoveal choroidal neovascularization related to pathologic myopia treated with photodynamic therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1262-1266.
164. Nakanishi H, Tsujikawa A, Yodoi Y, et al. Prognostic factors for visual outcomes 2-years after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Eye* 2011;25:375-381.

165. Kuo JZ, Ong FS, Yeung L, et al. Predictive factors for visual outcome to intravitreal bevacizumab in young Chinese patients with myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2011;31:1835-1840.
166. Tatar O, Adam A, Shinoda K, et al. Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:95-104.
167. Gharbiya M, Giustolisi R, Allievi F, et al. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab. A randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2010;149:458-464.

ANEXO I

Intravitreal Ranibizumab for Myopic Choroidal Neovascularization: Factors Predictive of Visual Outcome and Need for Retreatment

CRISTINA CALVO-GONZALEZ, JUAN RECHE-FRUTOS, JUAN DONATE, CRISTINA FERNANDEZ-PEREZ,
AND JULIAN GARCIA-FEIJOO

- **PURPOSE:** To identify predictive factors for visual outcome and need for retreatment after treating myopic choroidal neovascularization (CNV) with ranibizumab.
- **DESIGN:** A prospective interventional case series.
- **METHODS:** Sixty-seven eyes of 67 patients with myopic CNV were treated with 3 intravitreal ranibizumab injections given monthly. Best-corrected visual acuity (BCVA) and optical coherence tomography–determined central macular thickness (CMT) were recorded monthly during follow-up. Fluorescein angiography changes and the number of injections needed were also assessed.
- **RESULTS:** Mean follow-up was 15.9 months. Mean BCVA improved by 7.8 letters after the first injection, 12.5 letters after 3 injections, and 12 letters by end follow-up. In 53 eyes (79.1%), BCVA improved; 40.3% gained more than 15 letters. No differences were detected in visual outcome between treatment-naïve and previously treated patients. Myopic CNV area and greatest linear dimension had diminished at the study end. The mean reduction in CMT was 93.6 μm . The mean number of injections given was 4.2. A total of 53.7% of eyes received only 3 injections. Through regression analysis, baseline BCVA ($P = .006$) and myopic CNV location ($P = .026$) were significantly correlated with BCVA at the end of follow-up. Myopic CNV location ($P = .023$) and prior treatment ($P = .047$) were significantly linked to the number of injections given. No major complications arose.
- **CONCLUSION:** An initial treatment regimen of 3 monthly ranibizumab injections seems effective and safe to treat myopic CNV. Baseline BCVA and myopic CNV location emerged as predictive factors for visual outcome. A need for retreatment was associated with myopic CNV location and prior treatment. (Am J Ophthalmol 2011; 151:529–534. © 2011 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION (CNV) IS ONE of the most important causes of vision loss and myopic CNV is the leading cause of vision impairment in patients younger than 50 years.¹ The only approved treatment for myopic CNV available today is photodynamic therapy (PDT) with verteporfin (Visudyne; Novartis Ag, Basel, Switzerland). Although the results of the VIP study group demonstrated the stability of visual acuity in eyes treated with PDT as compared with placebo at 12 months of follow-up, this stability did not persist in the 24-month follow-up examination.²

CNV in age-related macular degeneration (AMD) has also been traditionally treated by vascular occlusion using PDT. Recently, however, this strategy has been replaced with the use of anti-angiogenic drugs that bind vascular endothelial growth factor (VEGF). Ranibizumab (Lucentis; Novartis, Basel, Switzerland) is a humanized antibody fragment against VEGF-A that has proved effective in the treatment of AMD.^{3,4} Ranibizumab offers the advantage over the anti-VEGF drug bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, USA) that its smaller molecular weight determines its greater retinal penetration and facilitates its intravitreal use.^{5,6} However, despite this new treatment modality for AMD having been also used to treat myopic CNV, there is still no general consensus as to the best treatment regimen for myopic patients. Although fewer studies have examined the effects of ranibizumab than bevacizumab in myopia treatment, both these agents have resulted in excellent visual outcomes without associated complications.^{7–13} Some of the authors of these studies recommend a single intravitreal injection followed by treatment as needed (pro re nata; PRN).^{9–11,13} In contrast, despite its limitations, the PRONTO study indicates good anatomic and visual outcomes of an initial loading dose of ranibizumab to treat CNV in AMD and indicates that these effects persist for 2 years without significant complications.¹⁴

This prospective study evaluates the treatment of myopic CNV with ranibizumab by identifying possible predictive factors that could affect final visual acuity and the need for retreatment. The initial intravitreal dose selected was similar to that recommended for the treatment of CNV in exudative AMD.

Accepted for publication Sept 17, 2010.

From the Ophthalmology Department (C.C.G., J.R.F., J.D., J.G.F.) and the Preventive Medicine Department (C.F.P.), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

Inquiries to Cristina Calvo González, Ophthalmology Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain.

ANEXO II



Hospital Clínico San Carlos



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. José SOTO BONEL, Director Gerente del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: *"Estudio sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) en la Neovascularización Coroidea (NVC) secundaria a Miopía Patológica."*

Código Promotor: HCSCOM-miopía 1

Código Interno: 07/287

Promotor: Dr. Julián García Feijoó

Que será realizado por el **Dr. Julián García Sánchez** como Investigador Principal.

Que está de acuerdo con la memoria económica acordada entre el Centro y el promotor, en la que se especifican todos los aspectos económicos de este estudio.

Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firma en Madrid, a 25 de Octubre de 2007

Fdo. José Soto Bonel

Estudio sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) en la Neovascularización Coroidea (NVC) secundaria a Miopía Patológica.

Protocolo HCSCOM-miopía1

Versión Septiembre 2007

Dpto. de Oftalmología

HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

Madrid

1. Resumen

0 Tipo de solicitud.

Estudio (fase IV) comparativo entre el tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) y la Terapia Fotodinámica con Verteporfin (Visudyne®).

1 Promotor.

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

2 Título del ensayo clínico.

Estudio controlado sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) de la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía magna.

3 Código del protocolo.

HCSCOM-miopía1. Versión Septiembre 2007.

4 Investigador principal.

Dr. Julián García Feijoó.

Prof Titular de Oftalmología.

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

Investigadores:

Dra. Cristina Calvo González

Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

Dr. Juan Reche Frutos.

Facultativo Especialista de Área (F.E.A.).

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

Dra. Juan Donate López.

Facultativo Especialista de Área (F.E.A.).

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

Prof. J. García Sánchez.

Catedrático de Oftalmología. Jefe de Servicio de Oftalmología.

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

Dr. Julián García Feijoo.

Facultativo Especialista de Área (F.E.A.).

Profesor titular de Oftalmología.

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

5 Centros en los que se prevé realizar el ensayo

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

C/ Martín Lagos s/n Madrid. España

Teléfono: 91-3303977.

6 Comités éticos de investigación clínica que han aprobado el ensayo

Comité Ético de Investigación Clínica del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico San Carlos.

7 Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización

Dra. Mar García Arenillas.

Departamento de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos.

8 Fármacos a utilizar : dosis, formulación, forma farmacéutica y grupo terapéutico.

Nombre comercial: Lucentis®

Principio activo: ranibizumab

Un vial de Lucentis® contiene una solución inyectable de 10 mg/ml de ranibizumab.

Lista de excipientes: histidina, hidrocloreto de histidina monohidrato, a-a-tetrahialosa dihidrato, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables

Forma Farmacéutica: solución inyectable.

Grupo terapéutico: S01LA04

Nombre comercial: Visudyne®

Principio activo: verteporfina

Un vial contiene 15 mg de polvo para solución para perfusión.

Lista de excipientes dimiristoil fosfatidilcolina. Fosfatidilglicerol de huevo, ascorbil palmitato, hidroxitolueno butilado, lactosa monohidrato.

Forma Farmacéutica: polvo para solución para perfusión

Grupo terapéutico: LO1SD02

9 Fase del ensayo.

Fase IV

10 Objetivo principal.

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) en la neovascularización coroidea secundaria a miopía magna.

11 Diseño.

Ensayo clínico en fase IV prospectivo, controlado, aleatorizado y de evaluación ciega por terceros.

12 Enfermedad o trastorno en estudio.

Neovascularización Coroidea secundaria a miopía magna.

13 Variable principal de valoración.

Mejor agudeza visual corregida de lejos.

14 Población en estudio y número total de pacientes.

Pacientes :

- Diagnosticados de neovascularización coroidea secundaria a miopía magna.
- Precisan de la aplicación de un tratamiento para evitar la pérdida visual severa.

Número total de pacientes: Se reclutarán 10 ojos de 10 pacientes en el grupo de tratamiento con ranibizumab. Se compararán con un grupo control de 10 ojos tratados con Terapia Fotodinámica con verteporfin

15 Duración del tratamiento.

Seis meses de duración

16 Calendario y fecha prevista de finalización.

Fecha de inicio sujeta a aprobación por el Comité ético.

Periodo de reclutamiento previsto: 6 meses desde la inclusión del primer paciente.

Duración desde la visita de inclusión: 6 meses.

2. Índice

1. Resumen.....	2
2. Índice	6
3. Información general	8
4. Justificación y objetivos	11
5. Tipo de ensayo y diseño del mismo.....	14
6. Selección de los sujetos	15
7. Descripción del tratamiento	17
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.....	18
9. Acontecimientos adversos	19
10. Aspectos éticos.....	20
11. Consideraciones prácticas.....	20
12. Análisis estadístico	21
Anexo I.	
Cuaderno de recogida de datos.....	22
Anexo II.	
Acuerdo financiero.....	24
Anexo III. Compromiso del investigador	32

Anexo IV. Calendario de visitas	35
Anexo V. Información al Paciente	38
Anexo Va. Consentimiento informado	42
Anexo VI Notificación de Acontecimientos Adversos	43

3. Información general

A. Identificación del estudio

HCSCOM-miopía1. Versión Septiembre 2007.

B. Tipo de ensayo

Estudio (fase IV) comparativo entre el tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) y la Terapia Fotodinámica con verteporfin (Visudyne®).

C. Descripción de los productos en estudio

LUCENTIS®

Principio activo: ranibizumab

Nombre comercial: Lucentis®

Una vial monodosis contiene una dosis de 10 mg/ml de ranibizumab.

Lista de excipientes:

Histidina

Hidrocloruro de histidina monohidrato

A,a-trehalosa dihidrato.

Polisorbato 20.

Agua purificada.

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Entidad elaboradora de muestras:

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Hosham

WestSussex, RH12 5AB

VISUDYNE®

Principio activo: verteporfin.

Nombre comercial: Visudyne®

Un vial contiene 15 mg de verteporfina.

Lista de excipientes:

Dimiristoil fosfatidilcolina.
Fosfatidilglicerol de huevo,
Ascorbil palmitato,
Hidroxitolueno butilado,
Lactosa monohidrato.

Forma Farmacéutica: polvo para solución para perfusión

Entidad elaboradora de muestras:

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Hosham

WestSussex, RH12 5AB

D. Datos relativos al promotor.

Dr Julián García Feijoó. Profesor Titular de Oftalmología Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

C/ Martín Lagos s/n Madrid. España

Tno: 91- 3303977, Fax: 91-3303961

E. Director técnico responsable de la elaboración /control de las muestras.

Lucentis-Visudyne

F. Identificación del monitor

No precisa monitor.

G. Datos de los investigadores del ensayo

Profesor D. Julián García Sánchez.

Catedrático de Oftalmología.

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos

Dra. Cristina Calvo González.

Facultativo Especialista de Área (F.E.A.).

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

Dr. Juan Reche Frutos.

Facultativo Especialista de Área (F.E.A.).

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

Dr. Juan Donate López.

Facultativo Especialista de Área (F.E.A.).

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

Dra. Julián García Feijoo.

Facultativo Especialista de Área (F.E.A.).

Profesor titular de Oftalmología.

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

H. Centros en que se realiza el ensayo.

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos.

C/ Martín Lagos s/n Madrid. España.

Teléfono: 91-3303977.

I. Duración prevista del ensayo.

Fecha de inicio sujeta a aprobación por el Comité ético.

Periodo previsto de reclutamiento: 6 meses desde la inclusión del primer paciente.

Duración desde la visita de inclusión: 6 meses.

4. Justificación y objetivos.

Justificación.

La miopía magna es una causa frecuente de pérdida visual en nuestro medio. Se estima que su prevalencia en la población general es de un 2% (1). La neovascularización coroidea (NVC) es la principal causa de ceguera entre los pacientes miopes (2). Por otra parte, la miopía magna es la causa más frecuente de neovascularización coroidea (NVC) en menores de 50 años (3).

La evolución espontánea de la NVC secundaria a miopía magna es, generalmente, mala. Varios autores han descrito un deterioro visual en un porcentaje elevado de pacientes (43-65%), con hasta un 60% de pacientes con agudeza visual final inferior a 0.1 (4,5).

Se han descrito algunos factores de buen pronóstico en la evolución natural de la NVC como son la edad más joven o la localización no subfoveal de la lesión (6).

Se han desarrollado diversos tratamientos para la NVC secundaria a miopía, generalmente, aplicando las novedades terapéuticas aparecidas en el tratamiento de la NVC secundaria a Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), enfermedad mucho más frecuente y que comparte algunos mecanismos fisiopatológicos con la miopía magna.

En orden cronológico, se ha utilizado la fotocoagulación con láser árgon en el tratamiento de la NVC secundaria a miopía magna. A pesar de los resultados iniciales positivos, su uso es muy limitado por el crecimiento posterior de las cicatrices causadas por el láser, que pueden originar una pérdida progresiva de la visión a medio y largo plazo (7).

En los años 90 se desarrollaron procedimientos quirúrgicos de extracción de la NVC, con escasos resultados funcionales debido a la eliminación del epitelio pigmentario de la retina en la intervención (8). Para tratar de preservar el epitelio pigmentario de la retina (EPR), se ha empleado la traslocación macular, técnica con numerosas complicaciones y resultados irregulares (9).

La Terapia Fotodinámica con verteporfin (TFD) es, desde su aparición en el 2000, el tratamiento más empleado hasta el momento en la NVC secundaria a miopía magna. El estudio VIP (10) puso de manifiesto la utilidad de la TFD para mejorar el pronóstico de los pacientes con NVC secundaria a miopía magna de una forma sencilla para el paciente y, aparentemente, sin efectos perjudiciales.

Sin embargo, la necesidad frecuente de repetir los tratamientos, la aparición de fibrosis subretiniana, atrofia retiniana y del epitelio pigmentario de la retina y la disminución de la agudeza visual entre el año y los tres años de seguimiento (11) han aparecido como grandes limitaciones de la TFD.

De una forma análoga a lo ocurrido en DMAE, se ha empleado la combinación de TFD y triamcinolona intravítrea en el tratamiento de la NVC secundaria a miopía. El uso de triamcinolona intravítrea ha reducido la necesidad de repetir sesiones de tratamiento, pero no parece mejorar el resultado final de agudeza visual y se asocia a un riesgo elevado de hipertensión ocular y de aceleración en la formación de cataratas (12).

Recientemente han sido autorizados los fármacos antiangiogénicos para el tratamiento de la NVC secundaria a DMAE. Ranibizumab (Lucentis®) es una fracción de un anticuerpo monoclonal humanizado anti factor de crecimiento endotelial (VEGF). Los ensayos clínicos multicéntricos realizados con ranibizumab intravítreo en el tratamiento de la NVC secundaria a DMAE han conseguido por primera vez mejorar la agudeza visual de un porcentaje relevante de pacientes (13). El bevacizumab (Avastin®) es una molécula con cierta similitud a ranibizumab (en este caso, es la molécula completa de anticuerpo, lo que provoca, por su mayor peso molecular, una menor penetración en la retina). La FDA aprobó su uso como tratamiento antiangiogénico en el carcinoma metastático colorrectal. Aunque esta molécula no ha obtenido aprobación para su uso intravítreo, ha sido utilizada como tratamiento compasivo en la NVC secundaria a DMAE. Asimismo, existe cierta experiencia acerca del uso de bevacizumab en NVC secundaria a miopía magna, con resultados que describen mejorías visuales con reducción del edema macular y buen perfil de seguridad (14), si bien son series con escaso número de pacientes. Actualmente se está desarrollando un estudio multicéntrico para comparar seguridad y eficacia de bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento de la DMAE.

Bibliografía.

1. Curtin B. The myopias: basic science and clinical management. 1985. Philadelphia: Harper & Row.
2. Chan WM, et al. Choroidal Neovascularization in pathological myopia: an update in management. Br J Ophthalmol 2005;89:1522-1528.

3. Cohen SY, et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1995;103:1241-1244.
4. Hotchkiss M, et al. Pathological myopia and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1981;91:177-183.
5. Hampton G, et al. Visual prognosis of disciform degeneration in myopia. *Ophthalmology* 1983: 923-926.
6. Yoshida T, et al. Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia: a comparison between age groups. *Ophthalmology* 2002;109:712-719.
7. Ruiz-Moreno JM, et al. Long-term visual acuity after argon green laser photocoagulation of juxtafoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12:117-122.
8. Ruiz-Moreno JM, et al. Surgical removal of subfoveal neovascularization in highly myopic patients. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1041-1043.
9. Cekic, et al. Foveal translocation and myopic subfoveal CNV membrane. *Ophthalmology* 2000;107:2117-2119.
10. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no1. *Ophthalmology* 2001;108: 841-852.
11. Krebs I, et al. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: three-year results after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:416-425.
12. Montero JA, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:131-133.
13. Rosenfeld PJ, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.
14. Yamamoto I, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 157-160.

Objetivos.

El objetivo de este proyecto es ayudar a los pacientes con neovascularización coroidea secundaria a miopía magna que requieren de un tratamiento eficaz para prevenir la pérdida visual severa que, generalmente, se asocia en estos casos

Objetivo principal.

Determinar el cambio medio en la Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC) entre las visitas inicial y final (6 meses) en los pacientes tratados con ranibizumab intravítreo y con Terapia Fotodinámica.

Objetivo secundario.

Determinar el cambio medio en el grosor de la retina neurosensorial medida por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) entre las visitas inicial y final de ambos grupos.

Determinar la persistencia de fuga angiográfica en las visitas de 3 y 6 meses en ambos grupos y el cambio en el diámetro máximo de la lesión.

Analizar las posibles complicaciones de la inyección intravítrea de ranibizumab (Lucentis®) como tratamiento de la NVC secundaria a miopía magna.

5. Tipo de ensayo y diseño del mismo.

Tipo de ensayo.

Estudio en fase IV prospectivo, controlado, aleatorizado,

La aleatorización será balanceada y generada por ordenador.

5.1. *Diseño del estudio.*

Los pacientes serán asignados, de una forma aleatorizada, a uno de los dos grupos de tratamiento (Lucentis® vs Terapia Fotodinámica).

En el grupo de tratamiento con Lucentis®, los pacientes recibirán tres inyecciones con un mes de diferencia entre ellas. A partir del cuarto mes los pacientes recibirán una nueva inyección en caso de demostrarse actividad angiográfica o tomográfica. Los pacientes asignados a TFD, recibirán una sesión de TFD en la visita inicial. A los tres meses serán reevaluados recibiendo otra sesión de tratamiento si aparece actividad angiográfica o tomográfica.

Técnica de enmascaramiento.

Dado que en el estudio la presentación del tratamiento es distinto entre las dos secuencias de tratamiento, tanto el médico que administre el fármaco como el propio paciente conocerá qué tratamiento está utilizando. Por ello, la recogida y análisis de datos visuales, angiográficos y tomográficos será realizada por una tercera persona enmascarada al tratamiento de la persona en estudio.

Duración del estudio.

Se considerará un periodo de estudio de seis meses desde la visita inicial.

6. Selección de los sujetos.

Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

1. Miopes magnos mayores de 18 años con neovascularización coroidea secundaria a miopía magna, diagnosticada por angiografía con fluoresceína (AFG) y tomografía de coherencia óptica.
2. Localización de la lesión subfoveal o yuxtafoveal (borde activo de la lesión entre 0 y 199 micras del centro de la fovea).
3. Tiempo de evolución de la pérdida de agudeza visual inferior a 6 meses.
4. Lesiones en las que el componente fibrótico o atrófico no impida la mejoría visual.
5. Consentimiento informado firmado por escrito.
6. Mujeres en edad fértil con procedimiento de contracepción durante la duración del estudio y test de embarazo negativo en la inclusión.

Criterios de exclusión:

1. Cirugía previa de vitrectomía en el ojo del estudio.
2. La administración previa de TFD en los tres meses previos a la inclusión en el estudio.
3. Maculopatía miópica traccional en el OCT.

4. Opacidad de medios que no permita valorar el fondo de ojo.
5. Falta de integridad de la cápsula posterior del cristalino en pseudofaquia.
6. Paciente con grandes posibilidades, a juicio del investigador, de no poder o querer seguir el estudio.
7. Enfermedad general (p. ej., hipertensión, diabetes) no controlada.

Criterios diagnósticos para las patologías en estudio:

Diagnóstico de NVC secundaria a miopía magna.

Se define la existencia de NVC secundaria a miopía magna, como aquella NVC que aparece en un ojo de las siguientes características:

- Longitud axial superior a 26 mm.
- Miopía de más de -6 dioptrías.
- Asociación de cambios degenerativos en el fondo de ojo típicos de miopía magna, como atrofia coriorretiniana generalizada, creciente miópico o estrías de laca.

La NVC secundaria a miopía magna será diagnosticada mediante la realización de una AFG, como la presencia de una estructura hiperfluorescente, visible en tiempos precoces con fuga de contraste en tiempos tardíos de la prueba.

Número de sujetos previstos

No existen estudios previos comparativos entre ambos tratamientos. Por ello se ha diseñado este estudio como piloto.

Se ha previsto la inclusión de 10 ojos de 10 pacientes, en cada uno de los dos grupos.

Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos

Los pacientes que sufran una complicación severa derivada de la inyección intraocular de ranibizumab (Lucentis®), como endoftalmitis o desprendimiento de

retina, serán retirados del estudio, así como los pacientes que presenten intolerancia al verteporfin

Tratamiento de las pérdidas prerrandomización

Las pérdidas prerrandomización serán reemplazadas. Con posterioridad a la randomización no se reemplazará ninguna pérdida.

Duración aproximada del periodo de reclutamiento.

6 meses desde la inclusión del primer paciente, siempre en función del número de pacientes disponibles e incluidos hasta la fecha.

7. Descripción del tratamiento

Duración

Seis meses desde la visita inicial del paciente.

Posología /régimen posológico

1.- Una inyección intravítrea de ranibizumab (Lucentis®) mensual durante los 3 primeros meses (3 inyecciones). A partir de la revisión del tercer mes, se repite la inyección de Lucentis® en caso de aparecer signos de actividad de la lesión en la AFG y/o el OCT.

2.- Una sesión de Terapia Fotodinámica con Visudyne al comienzo del tratamiento. En la revisión del tercer mes, se vuelve a administrar la TFD si persisten signos de actividad en AFG y/o OCT.

Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos.

No se permitirá el uso de otros tratamientos para la NVC como laserterapia con láser argón, las inyecciones intravítreas de pegaptanib sódico (Macugen®) o triamcinolona intravítrea, o cualquier tipo de intervención quirúrgica ocular.

8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta

Variable principal y secundaria de evaluación

1.- Determinación de la Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC).

Existirá un explorador encargado de determinar siempre la MAVC en letras a una distancia de 4 m entre el ojo del paciente en posición sentada y erguida y el optotipo. Éste debe ser un optotipo de pie con las condiciones óptimas de retroiluminación, así como de iluminación ambiental. Si el paciente es capaz de leer 4 o más letras a 4 metros, se le añadirá el valor de 30 al número total de letras leídas por el mismo. Si no es así, se acercará al paciente a 1 metros para determinar el número de letras identificadas. Este procedimiento es el empleado habitualmente en otros ensayos clínicos multicéntricos relacionados con la DMAE. El evaluador de la MAVC estará enmascarado en cada revisión a la hora de medir la MAVC, con el fin de no condicionar los valores obtenidos en función de los previos. Esto se realizará de tal modo que el explorador tome la MAVC en cada visita sin tener acceso al valor de la MAVC que puntuó el mismo paciente en la visita o revisión previa.

2.- Determinación del cambio en el diámetro máximo de la lesión y de la presencia de cierre angiográfico de la lesión.

La medida del cambio en el diámetro máximo de la lesión se efectuará en el propio soporte informático del angiógrafo. El cierre angiográfico de la lesión se define como la ausencia de fuga de fluoresceína en tiempos tardíos de la prueba.

Procedimiento: Para realizar la AFG el paciente se sienta delante de la cámara del angiógrafo. El/la enfermero/a le toma una vía antecubital y procede a la inyección de un volumen aproximado de 2.5ml de fluoresceína. Se registran las fotografías del paso del contraste en la circulación retinocoroidea a partir de entonces, con la misma secuencia en todos los casos: registro a los 15 segundos de la entrada de contraste, minutos 1, 2, 5 y 10. Posteriormente, se retira la vía y se aplica un apósito sobre la zona antecubital.

Dicha prueba generalmente es bien tolerada por los pacientes aunque se descarta su uso en pacientes alérgicos a la fluoresceína o en aquellos en situación cardiovascular y/o renal inestable. En todos los casos, el paciente es informado de la

naturaleza y riesgos de la técnica y firma un documento de consentimiento sobre la misma.

3.- Determinación del cambio en el grosor de la retina neurosensorial en la Tomografía de Coherencia Óptica.

La medida del cambio en el grosor de la retina neurosensorial en el OCT se efectuará en el propio soporte informático del OCT.

Procedimiento: Para realizar el OCT el paciente se coloca delante de la cámara del sistema OCT stratus (Zeiss) que emite ondas de luz y registra los ecos recibidos mediante interferometría. Se realizará en todos los casos los programas *macular thickness* y/o *fast macular thickness* determinando la presencia de desprendimiento de retina neurosensorial, desprendimiento del EPR y edema intrarretiniano, con la determinación del grosor.

Otras medidas de seguridad

- Acontecimientos adversos.
- Porcentaje de pacientes que ganan, pierden o estabilizan la visión.
- Aparición de desgarros en retina periférica.
- Cambios en la presión intraocular.

Desarrollo del ensayo (Anexo IV).

9. Acontecimientos adversos.

Según se documenta en las fichas técnicas de los productos, se parte de la siguiente hipótesis de seguridad: tanto Visudyne® como Lucentis® presentan un perfil de seguridad adecuado. En el caso de Visudyne® la mayoría de efectos adversos son leves y pasajeros: disminución de la agudeza visual transitoria, dolor lumbar transitorio. En cuanto a Lucentis®, la mayoría de efectos secundarios se producen por el sistema de inyección intraocular: inflamación, manchas flotantes o molestias oculares. No se han descrito alergias documentadas a ranibizumab por el momento.

Así pues, las reacciones adversas que aparezcan durante el tratamiento se notificarán a través del modelo de notificación de sospecha de reacción adversa del anexo 8 del R.D. 561/1993.

10. Aspectos éticos.

Consideraciones generales.

Este ensayo se acoge a las recomendaciones de buena práctica clínica y normativa legal al respecto. Por lo que todos los investigadores involucrados firmarán un certificado de haber leído y entendido esta declaración (ver anexo IIIa).

Información que será proporcionada a los sujetos y tipo de consentimiento que será solicitado en el ensayo

Para ver el modelo de información a proporcionar a los sujetos y el tipo de consentimiento informado ver anexo VI.

Todos los pacientes serán verbalmente informados durante la visita de inclusión en el estudio por uno de los investigadores.

Especificar quiénes tendrán acceso a los datos de los voluntarios en aras de garantizar su confidencialidad.

Tendrá acceso el investigador principal, el promotor, monitor, el comité de ética y las autoridades sanitarias correspondientes. Se guardaran todas las medidas necesarias para que los pacientes no sean identificados y las medidas de confidencialidad en todo caso se cumplirán con la ley orgánica sobre protección de datos de carácter personal (Ley 15/99).

11. Consideraciones prácticas.

Suministro de las muestras.

Novartis suministrará las muestras de ranibizumab necesarias para este estudio.

Las muestras de verteporfin serán administradas por el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico San Carlos.

12. Análisis estadístico.

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables sociodemográficas recogidas: sexo, edad, así como de los datos clínicos previos al inicio del tratamiento. Las variables categóricas se presentarán en porcentajes y las continuas como media, mediana, desviación típica, mínimo, máximo y número de observaciones.

Para la comparación de variables categóricas se utilizará la prueba de Chi-cuadrado o, cuando sea necesario, el test de Fischer. Para comparar variables continuas se utilizará el test de la t de Student o el análisis de varianza o sus equivalentes no paramétricos: U de Mann-Whitney y H de Kruskal-Wallis respectivamente.

El análisis de la variable principal, cambio medio en la Mejor Agudez Visual Corregida (MAVC) se realizará comparando los cambios entre la MAVC inicial y final con los dos tratamientos durante el seguimiento mediante un análisis de t y con un análisis de la varianza para medidas repetidas.

Todos los análisis estadísticos se realizarán con un nivel de significación del 5%.

Se realizará un análisis preliminar parcial de los resultados al finalizar la fase inicial del estudio y un análisis final al término del estudio.

La aleatorización será balanceada y generada por ordenador (randomization.com).

Anexo I Cuaderno de recogida de datos

VISITA DE SELECCIÓN

Fecha: __ __ __ (dd/mm/aa)

Identificación del paciente: Iniciales ____ Número del paciente ____

Fecha de nacimiento __ / __ / __ (dd/mm/aa) Sexo: M o F o

ANTECEDENTES PERSONALES

Indicar la historia clínica conocida :

- Miopía magna : __ (OD/OI).
- Fecha diagnóstico NVC: __ / __ / __ (dd/mm/aa)
- Enfermedades sistémicas/oculares actuales /pasadas : Indicar:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____

Intervención / Nombre comercial del tratamiento	LOCALIZACIÓN	Fecha de inicio/ intervención	Continúa en la actualidad : 1. Sí 2. No
	<ul style="list-style-type: none"> • 1. OD • 2. OI • 3. AO • 4. No ocular 		

MAVC (letras): OD: __ // OI: __

MAVC (logMar): OD: __ // OI: __

BIOMICROSCOPIA (OJO ESTUDIO)

1. Párpados/pestañas:

2. Conjuntiva/córnea:
3. Cámara anterior/iris:
4. Cristalino:

PIO: OD __ // OI __ mm Hg

OFTALMOSCOPIA: (OJO ESTUDIO)

1. Coroides /Retina :
2. Mácula:
3. Papila:

E/P: __

OCT:

- ☐ Grosor central foveolar RNS (μm) :
- ☐ Grosor RNS sobre NVC (μm) :
- ☐ DEP : ☐ Sí ☐ No
- ☐ DRNS : ☐ Sí ☐ No
- ☐ Quistes : ☐ Sí ☐ No

AFG :

- Área (mm^2) :
- GLD (mm) :
- Comportamiento de la fluoresceína:
 - ☐ Ausencia de fuga
 - ☐ Fuga dentro de los límites de la lesión
 - ☐ Fuga sobrepasando los límites de la lesión

Propuesto para tratamiento : Sí // No

☐ Lucentis®

☐ TFD

VISITA SEMANA 4

FECHA: __/__/__

¿Algún cambio respecto a la visita previa? ¿Tratamientos nuevos? o Sí o No

MAVC (letras) : OD: __ // OI: __

MAVC (logMar): OD: __ // OI: __

PIO : OD __ // OI __ mm Hg

OFTALMOSCOPIA: (OJO ESTUDIO)

- Coroides /Retina :
- Mácula:
- Papila:

E/P: __

OCT:

o Grosor central foveolar RNS (μm) :

o Grosor RNS sobre NVC (μm) :

o DEP : o Sí o No

o DRNS : o Sí o No

o Quistes : o Sí o No

Tratamiento :

o Lucentis®

o Observación (Grupo TFD)

VISITA SEMANA 8

FECHA: __/__/__

¿Algún cambio respecto a la visita previa? ¿Tratamientos nuevos? o Sí o No

MAVC (letras) : OD: __ __ // OI: __ __

MAVC (logMar): OD: __ __ __ // OI: __ __ __

PIO : OD __ __ // OI __ __ mm Hg

OFTALMOSCOPIA: (OJO ESTUDIO)

- Coroides /Retina :
- Mácula:
- Papila:

E/P: __ __

OCT:

o Grosor central foveolar RNS (μm) :

o Grosor RNS sobre NVC (μm) :

o DEP : o Sí o No

o DRNS : o Sí o No

o Quistes : o Sí o No

Tratamiento :

o Lucentis®

o Observación (Grupo TFD)

VISITA SEMANA 12

FECHA: __/__/__

¿Algún cambio respecto a la visita previa? ¿Tratamientos nuevos? o Sí o No

MAVC (letras) : OD: __ // OI: __

MAVC (logMar): OD: __ // OI: __

PIO : OD __ // OI __ mm Hg

OFTALMOSCOPIA: (OJO ESTUDIO)

- Coroides /Retina :
- Mácula:
- Papila:

E/P: __

OCT:

- o Grosor central foveolar RNS (μm) :
- o Grosor RNS sobre NVC (μm) :
- o DEP : o Sí o No
- o DRNS : o Sí o No
- o Quistes : o Sí o No

AFG :

- Área (mm^2) :
- GLD (mm) :
- Comportamiento de la fluoresceína:
 - o Ausencia de fuga
 - o Fuga dentro de los límites de la lesión
 - o Fuga sobrepasando los límites de la lesión

Tratamiento : Sí // No

o Lucentis®: Sí // No

o TFD: Sí // No

VISITA SEMANA 16

FECHA: __/__/__

¿Algún cambio respecto a la visita previa? ¿Tratamientos nuevos? o Sí o No

MAVC (letras) : OD: __ // OI: __

MAVC (logMar): OD: __ // OI: __

PIO : OD __ // OI __ mm Hg

OFTALMOSCOPIA: (OJO ESTUDIO)

- Coroides /Retina :
- Mácula:
- Papila:

E/P: __

OCT:

o Grosor central foveolar RNS (μm) :

o Grosor RNS sobre NVC (μm) :

o DEP : o Sí o No

o DRNS : o Sí o No

o Quistes : o Sí o No

Propuesto para tratamiento : Sí // No

o Lucentis®: sí // no

o Observación (Grupo TFD)

VISITA SEMANA 20

FECHA: __/__/__

¿Algún cambio respecto a la visita previa? ¿Tratamientos nuevos? o Sí o No

MAVC (letras) : OD: __ // OI: __

MAVC (logMar): OD: __ // OI: __

PIO : OD __ // OI __ mm Hg

OFTALMOSCOPIA: (OJO ESTUDIO)

- Coroides /Retina :
- Mácula:
- Papila:

E/P: __

OCT:

o Grosor central foveolar RNS (μm) :

o Grosor RNS sobre NVC (μm) :

o DEP : o Sí o No

o DRNS : o Sí o No

o Quistes : o Sí o No

Propuesto para tratamiento : Sí // No

o Lucentis®: sí // no

o Observación (Grupo TFD)

-

VISITA SEMANA 24

FECHA: __/__/__

—

¿Algún cambio respecto a la visita previa? ¿Tratamientos nuevos? o Sí o No

MAVC (letras) : OD: __ __ // OI: __ __

MAVC (logMar): OD: __ __ __ // OI: __ __ __

BIOMICROSCOPIA (OJO ESTUDIO)

5. Párpados/pestañas:

6. Conjuntiva/córnea:

7. Cámara anterior/iris:

8. Cristalino:

PIO : OD __ __ // OI __ __ mm Hg

OFTALMOSCOPIA: (OJO ESTUDIO)

- Coroides /Retina :

- Mácula:

- Papila:

E/P: __ __

OCT:

o Grosor central foveolar RNS (μm) :

o Grosor RNS sobre NVC (μm) :

o DEP : o Sí o No

- o DRNS : o Sí o No
o Quistes : o Sí o No

AFG :

- Área (mm²) :
- GLD (mm) :
- Comportamiento de la fluoresceína:
 - o Ausencia de fuga
 - o Fuga dentro de los límites de la lesión
 - o Fuga sobrepasando los límites de la lesión

Si ocurre algún acontecimiento adverso, rellene el formulario de acontecimientos adversos

Hoja de tratamientos :

Iniciales del paciente :						
Paciente número :						
Visita nº	Fecha	Tratamiento Lucentis® (sí/no)	Fecha tratamiento Lucentis®	Nº vial de Lucentis®	Tratamiento TFD (sí/no)	Fecha tratamiento TFD
1						
2						

3						
4						
5						
6						

Presupuesto económico del estudio.

El promotor del ensayo certifica:

No existe ningún laboratorio promotor del estudio. No habrá compensación económica a los investigadores.

Las muestras necesarias para la realización de este ensayo serán suministradas por el laboratorio fabricante .

Fdo:

Prof. Julián García Feijoó

Anexo III. Compromiso del investigador

El D. Julián García Feijoó Profesor Titular de Oftalmología Departamento de Oftalmología. Hospital Clínico san Carlos.

C/ Martín Lagos s/n Madrid. España

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador principal en el estudio con código de protocolo HCSCOM-miopía1 “Estudio controlado sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) de la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía magna”.

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho ensayo se llevará a cabo contando con la colaboración del Prof. J. García Sánchez, Dr Juan Reche Frutos, Dra Cristina Calvo González, Dr Juan Donate López. como investigadores colaboradores.

En Madrid, a de de 2007

Firmado:

Firmado:

Dr. Julián García Feijoó .
Investigador principal.
colaborador.

Dr Juan Reche Frutos.
Investigador

Firmado:

Firmado:

Profesor D. Julián García Sánchez.
González

Investigador colaborador.

Dra Cristina Calvo

Investigador colaborador.

Firmado:

Dra Juan Donate López

Investigador colaborador.

Anexo IV. Calendario de visitas

Calendario de visitas:

GRUPO 1 :Tratamiento con Lucentis®: Screening (visita de inicio, visita 0), día 1 (“baseline”, visita 1), semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24 (visita final).

	Screening	Día 1 ("Baseline")	Semana 4 (visita 2)	Semana 8 (visita 3)	Semana 12 (visita 4)	Semana 16 (visita 5)	Semana 20 (visita 6)	Semana 24 (visita final)
Historia médica/Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X
MAVC	X		X	X	X	X	X	X
BMC	X							X
PIO	X		X	X	X	X	X	X
FO	X		X	X	X	X	X	X

OCT	X		X	X	X	X	X	X
TRATAMIENTO CON LUCENTIS		X	X	X	(X)	(X)	(X)	
REACCIONES ADVERSAS	X		X	X	X	X	X	X

GRUPO 2 : Tratamiento con TFD Screening (visita de inicio, visita 0), día 1 (“baseline”, visita 1), semanas 12 y 24 (visita final).

	Screening	Día 1 (“Baseline”)	Semana 12 (visita 2)	Semana 24 (visita final)
Historia médica/Medicación concomitante	X	X	X	X
MAVC	X	X	X	X
BMC	X			X
PIO	X		X	X

FO	X			X
AFG	X		X	X
OCT	X		X	X
TRATAMIENTO CON TFD	X		(X)	
REACCIONES ADVERSAS	X	X	X	X

Anexo V. Información al Paciente

Se le ha solicitado que participe en un ensayo promovido por oftalmólogos investigadores. En este estudio se evaluará el efecto de dos medicamentos en la evolución de la Neovascularización Coroidea secundaria a Miopía Degenerativa que le ha sido diagnosticada. Antes de que tome ninguna decisión al respecto, es imprescindible que sepa por qué se lleva a cabo esta investigación, qué supone para usted su participación y qué posibles riesgos o molestias pueden derivarse. Lea atentamente esta información y tómese todo el tiempo necesario.

¿Cuál es el fundamento y el objetivo de este estudio?

Usted padece una membrana neovascular de origen coroidea localizada en el centro de la retina. El comportamiento de este tipo de lesión suele ser agresivo, cursando con pérdida visual severa y rápida por el crecimiento de los neovasos hacia el centro de la retina.

El tratamiento que más se ha empleado para esta enfermedad es la Terapia Fotodinámica que consiste en inyectar una medicación en el brazo seguida de la aplicación de un láser sobre la lesión. Dicho tratamiento, sin embargo, plantea algunas limitaciones y, a pesar de su aplicación, un porcentaje de los pacientes pueden seguir perdiendo visión. Es, por otro lado, un tratamiento con un alto índice de seguridad.

Desde Julio de 2007, se encuentra aprobado en España, para el tratamiento de las membranas neovasculares secundarias a Degeneración Macular Asociada a la Edad, el Lucentis®, un fármaco inyectado periódicamente en el ojo que evita el riesgo de formación de nuevos neovasos. Los ensayos realizados han mostrado la utilidad del Lucentis® en evitar la pérdida visual asociada a estas lesiones.

El objetivo de este estudio es determinar si el Lucentis® es más útil para evitar la pérdida visual asociada a la presencia de NVC secundaria a miopía degenerativa. Por este motivo, la mitad de los pacientes recibirán el tratamiento con Lucentis® y, la otra mitad con Terapia Fotodinámica.

¿Es necesario que participe?

Su participación es absolutamente voluntaria. Si decide intervenir, deberá firmar un formulario de consentimiento. Aun así, podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin dar ninguna explicación. Si decide abandonar el estudio, le rogaríamos que estableciera contacto con

nosotros. Si decide no participar o retirarse en una fase posterior, ello no mermará bajo ningún concepto la asistencia clínica futura ni la calidad del tratamiento que usted reciba.

¿Cómo se efectuará el estudio?

En este estudio existen dos grupos de tratamiento con fármacos autorizados en España. Si usted desea participar, tendrá revisiones cada cuatro semanas hasta los seis meses, si entra en el grupo de Lucentis® y cada doce semanas hasta los seis meses si entra en el grupo de Terapia Fotodinámica..

En la primera visita se realizará la determinación de la agudeza visual, exploración de la parte anterior y posterior del ojo, así como determinación de su tensión ocular.

Se le realizará una angiografía con fluoresceína (prueba en la que se le inyecta un contraste en el brazo y se le hacen fotografías del fondo de ojo) y una tomografía de coherencia óptica (prueba no invasiva, similar a una “ecografía” de la retina).

Tras la visita inicial, se administrará la primera sesión de tratamiento, consistente en una inyección intravítrea de Lucentis® o una sesión de Terapia Fotodinámica. Si es tratado con Lucentis®, volverá a la consulta a las 4 y 8 semanas. En esas dos revisiones, se le determinará la agudeza visual, se le realizará una Tomografía de Coherencia Óptica y se le administrarán la segunda y tercera inyecciones de Lucentis®. A las 12 semanas será reevaluado además con la realización de una Angiografía con Fluoresceína. Posteriormente, será revisado cada 4 semanas mediante tomografía de coherencia óptica. Si en alguna revisión se determina que la lesión está activa, recibirá una nueva inyección de Lucentis®.

Si va a ser tratado mediante Terapia Fotodinámica, acudirá a la consulta a las 12 semanas. En dicha visita se determinará la agudeza visual, se le realizará Tomografía de Coherencia Óptica y una Angiografía con fluoresceína. Si la lesión está activa, recibirá una segunda sesión de Terapia Fotodinámica.

Todos los pacientes serán evaluados a las 24 semanas, con determinación de agudeza visual, tomografía de coherencia óptica y angiografía con fluoresceína. En este punto se reevalúan los datos de las pruebas desde la visita inicial y el estudio se da por concluido.

A partir de este momento y en función de los hallazgos clínicos, el paciente puede seguir el tratamiento más indicado al respecto.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios, los riesgos y las molestias derivadas de mi participación?

Si surgiera alguna información nueva sobre los medicamentos del estudio, que pudiera influir en su decisión de participar en él, se le notificará sin demora.

La TFD está contraindicada en pacientes con patología hepática severa, por lo que si usted tiene cirrosis, hepatitis crónica severa o elevación de transaminasas no podrá ser incluido en el estudio.

Además el medicamento que se le inyecta en el brazo es fotosensibilizante, es decir, se pueden producir quemaduras en la piel si tiene contacto con la luz solar en las siguientes 48 horas a su administración, por lo que no debe exponerse al sol en las siguientes 48 horas a la aplicación de TFD.

Por otra parte, se han descrito algunos efectos secundarios infrecuentes asociados al uso de TFD, generalmente leves como pérdida visual transitoria, o molestias lumbares.

Con respecto al Lucentis®, la administración de un fármaco de uso intraocular lleva asociados unos posibles riesgos que, si bien su frecuencia es baja, pueden ser potencialmente peligrosos y requerir tratamiento inmediato. Entre ellos cabe destacar, el desprendimiento de retina, la infección intraocular y la hemorragia ocular interna. En líneas generales, las molestias más frecuentes de Lucentis® son sensación de arenilla en el ojo tras la inyección, visión de cuerpos flotantes, así como visión borrosa en las primeras horas tras su administración. Para reducir la incidencia de dichas complicaciones, la inyección se lleva a cabo en un ambiente estéril, en una sala de quirófano, con las medidas de higiene aceptadas.

Por otra parte, para reducir el riesgo de desprendimiento de retina, si usted está en el grupo tratado con Lucentis®, se efectuará una exploración detallada del fondo de ojo en cada visita.

Asimismo, se le hará entrega de un documento de consentimiento informado tanto de TFD como de Lucentis® donde se le explica de manera más profusa la naturaleza y riesgos de ambos tratamientos

En general, estos efectos secundarios son poco frecuentes y asumibles por el gran riesgo de pérdida visual que tiene su enfermedad

¿Se tratará de manera confidencial la información recogida en el estudio?

Durante el estudio se recogerán datos sobre su estado de salud, la fecha de nacimiento y los resultados de las exploraciones. Esta información se procesará y guardará en un ordenador. Sin embargo, sus datos personales se tratarán de forma rigurosamente confidencial. El resultado del estudio se podrá publicar en una revista médica pero sin desvelar su identidad. Los datos también se remitirán, si fuera necesario, a las autoridades sanitarias dentro y fuera de la UE para que evalúen la seguridad y la eficacia y aprueben la comercialización de la medicación del estudio.

Por último, es posible que los representantes designados por las autoridades sanitarias o el comité de ética que apruebe el estudio inspeccionen su historial para confirmar que el estudio se ha ejecutado de modo correcto. Toda esta información se tratará de manera rigurosamente confidencial.

¿Qué más debo saber?

Es fundamental que acuda a las visitas en las fechas establecidas.

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado

Anexo Va. Consentimiento informado.

Titulo del estudio: Estudio (fase IV) comparativo entre el tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) y la Terapia Fotodinámica con verteporfin (Visudyne®) en neovascularización secundaria a miopía degenerativa.

Yo:

(Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

Anexo VI Notificación de Acontecimientos Adversos

(según modelo Anexo 8 del R.D. 561/1993)

NOTIFICACIÓN ADVERSOS	DE	PROTOCOLO N°	N° NOTIFICACIÓN
		PACIENTE N°	N° NOTIFICACIÓN
PRODUCTOS EN FASE DE			

I. INFORMACIÓN SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

1.	1ª.	2. FECHA DE	2ª.	3.	3ª.	3b.	4-6 INICIO
		DIA MES AÑO					DIA MES AÑO
7. DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO					8-13. CONSECUENCIAS		
					<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA R. ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN		

II. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

14. NOMBRE		20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN?
15. DOSIS DIARIA	16. VIA	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO
17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN?
		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO
18. FECHAS DEL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. Diagnósticos, alergias, embarazo, enfermedades concomitantes, etc)

24 ^a .NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24 ^a .NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR
24d. CODIGO DEL LABORATORIO (Nº DGFPS)	25 ^a .TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TFNO: FIRMA:
24e. FECHA DEL INFORME	24f.FECHA DE ENTRADA DGFPS	25b. <input type="checkbox"/> SEADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO

ANEXO III

Información al Paciente

Se le ha solicitado que participe en un ensayo promovido por oftalmólogos investigadores. En este estudio se evaluará el efecto de dos medicamentos en la evolución de la Neovascularización Coroidea secundaria a Miopía Degenerativa que le ha sido diagnosticada.

Antes de que tome ninguna decisión al respecto, es imprescindible que sepa por qué se lleva a cabo esta investigación, qué supone para usted su participación y qué posibles riesgos o molestias pueden derivarse. Lea atentamente esta información y tómese todo el tiempo necesario.

¿Cuál es el fundamento y el objetivo de este estudio?

Usted padece una membrana neovascular de origen coroidea localizada en el centro de la retina. El comportamiento de este tipo de lesión suele ser agresivo, cursando con pérdida visual severa y rápida por el crecimiento de los neovasos hacia el centro de la retina.

El tratamiento que más se ha empleado para esta enfermedad es la Terapia Fotodinámica que consiste en inyectar una medicación en el brazo seguida de la aplicación de un láser sobre la lesión. Dicho tratamiento, sin embargo, plantea algunas limitaciones y, a pesar de su aplicación, un porcentaje de los pacientes pueden seguir perdiendo visión. Es, por otro lado, un tratamiento con un alto índice de seguridad.

Desde Julio de 2007, se encuentra aprobado en España, para el tratamiento de las membranas neovasculares secundarias a Degeneración Macular Asociada a la Edad, el Lucentis®, un fármaco inyectado periódicamente en el ojo que evita el riesgo de formación de nuevos neovasos. Los ensayos realizados han mostrado la utilidad del Lucentis® en evitar la pérdida visual asociada a estas lesiones.

El objetivo de este estudio es determinar si el Lucentis® es más útil para evitar la pérdida visual asociada a la presencia de NVC secundaria a miopía degenerativa. Por este motivo, la mitad de los pacientes recibirán el tratamiento con Lucentis® y, la otra mitad con Terapia Fotodinámica.

¿Es necesario que participe?

Su participación es absolutamente voluntaria. Si decide intervenir, deberá firmar un formulario de consentimiento. Aun así, podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin dar ninguna explicación. Si decide abandonar el estudio, le rogaríamos que estableciera contacto con nosotros. Si decide no participar o retirarse en una fase posterior, ello no mermará bajo ningún concepto la asistencia clínica futura ni la calidad del tratamiento que usted reciba.

¿Cómo se efectuará el estudio?

En este estudio existen dos grupos de tratamiento con fármacos autorizados en España. Si usted desea participar, tendrá revisiones cada cuatro semanas hasta los seis meses, si entra en el grupo de Lucentis® y cada doce semanas hasta los seis meses si entra en el grupo de Terapia Fotodinámica..

En la primera visita se realizará la determinación de la agudeza visual, exploración de la parte anterior y posterior del ojo, así como determinación de su tensión ocular.

Se le realizará una angiografía con fluoresceína (prueba en la que se le inyecta un contraste en el brazo y se le hacen fotografías del fondo de ojo) y una tomografía de coherencia óptica (prueba no invasiva, similar a una “ecografía” de la retina).

Tras la visita inicial, se administrará la primera sesión de tratamiento, consistente en una inyección intravítrea de Lucentis® o una sesión de Terapia Fotodinámica. Si es tratado con Lucentis® , volverá a la consulta a las 4 y 8 semanas. En esas dos revisiones, se le determinará la agudeza visual, se le realizará una Tomografía de Coherencia Óptica y se le administrarán la segunda y tercera inyecciones de Lucentis®. A las 12 semanas será reevaluado además con la realización de una Angiografía con Fluoresceína. Posteriormente, será revisado cada 4 semanas mediante tomografía de coherencia óptica. Si en alguna revisión se determina que la lesión está activa, recibirá una nueva inyección de ILucentis®.

Si va a ser tratado mediante Terapia Fotodinámica, acudirá a la consulta a las 12 semanas. En dicha visita se determinará la agudeza visual, se le realizará Tomografía de Coherencia Óptica y una Angiografía con fluoresceína. Si la lesión está activa, recibirá una segunda sesión de Terapia Fotodinámica.

Todos los pacientes serán evaluados a las 24 semanas, con determinación de agudeza visual, tomografía de coherencia óptica y angiografía con fluoresceína. En este punto se reevalúan los datos de las pruebas desde la visita inicial y el estudio se da por concluido.

A partir de este momento y en función de los hallazgos clínicos, el paciente puede seguir el tratamiento más indicado al respecto

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios, los riesgos y las molestias derivadas de mi participación?

Si surgiera alguna información nueva sobre los medicamentos del estudio, que pudiera influir en su decisión de participar en él, se le notificará sin demora.

La TFD está contraindicada en pacientes con patología hepática severa, por lo que si usted tiene cirrosis, hepatitis crónica severa o elevación de transaminasas no podrá ser incluido en el estudio.

Además el medicamento que se le inyecta en el brazo es fotosensibilizante, es decir, se pueden producir quemaduras en la piel si tiene contacto con la luz solar en las siguientes 48 horas a su administración, por lo que no debe exponerse al sol en las siguientes 48 horas a la aplicación de TFD.

Por otra parte, se han descrito algunos efectos secundarios infrecuentes asociados al uso de TFD, generalmente leves como pérdida visual transitoria, o molestias lumbares.

Con respecto al Lucentis®, la administración de un fármaco de uso intraocular lleva asociados unos posibles riesgos que, si bien su frecuencia es baja, pueden ser potencialmente peligrosos y requerir tratamiento inmediato. Entre ellos cabe destacar, el desprendimiento de retina, la infección intraocular y la hemorragia ocular interna. En líneas generales, las molestias más frecuentes de Lucentis® son sensación de arenilla en el ojo tras la inyección, visión de cuerpos flotantes, así como visión borrosa en las primeras horas tras su

administración. Para reducir la incidencia de dichas complicaciones, la inyección se lleva a cabo en un ambiente estéril, en una sala de quirófano, con las medidas de higiene aceptadas.

Por otra parte, para reducir el riesgo de desprendimiento de retina, si usted está en el grupo tratado con Lucentis®, se efectuará una exploración detallada del fondo de ojo en cada visita.

Asimismo, se le hará entrega de un documento de consentimiento informado tanto de TFD como de Lucentis® donde se le explica de manera más profusa la naturaleza y riesgos de ambos tratamientos

En general, estos efectos secundarios son poco frecuentes y asumibles por el gran riesgo de pérdida visual que tiene su enfermedad

¿Se tratará de manera confidencial la información recogida en el estudio?

Durante el estudio se recogerán datos sobre su estado de salud, la fecha de nacimiento y los resultados de las exploraciones. Esta información se procesará y guardará en un ordenador. Sin embargo, sus datos personales se tratarán de forma rigurosamente confidencial. El resultado del estudio se podrá publicar en una revista médica pero sin desvelar su identidad. Los datos también se remitirán, si fuera necesario, a las autoridades sanitarias dentro y fuera de la UE para que evalúen la seguridad y la eficacia y aprueben la comercialización de la medicación del estudio.

Por último, es posible que los representantes designados por las autoridades sanitarias o el comité de ética que apruebe el estudio inspeccionen su historial para confirmar que el estudio se ha ejecutado de modo correcto. Toda esta información se tratará de manera rigurosamente confidencial.

¿Qué más debo saber?

Es fundamental que acuda a las visitas en las fechas establecidas.

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

Consentimiento informado.

Titulo del estudio: Estudio (fase IV) comparativo entre el tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) y la Terapia Fotodinámica con verteporfin (Visudyne®) en neovascularización secundaria a miopía degenerativa.

Yo:

(Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

ANEXO IV

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lucentis 10 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 10 mg de ranibizumab. Cada vial contiene 2,3 mg de ranibizumab en 0,23 ml de solución.

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución acuosa estéril, transparente, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lucentis está indicado en adultos para:

- el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) (ver sección 5.1).
- el tratamiento de la afectación visual debida al edema macular diabético (EMD) (ver sección 5.1).
- el tratamiento de la afectación visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana) (ver sección 5.1). (*)

4.2 Posología y forma de administración

Vial para un solo uso. Únicamente para vía intravítrea.

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

Tratamiento de la DMAE exudativa

En la DMAE exudativa, la dosis recomendada de Lucentis es 0,5 mg administrada mensualmente en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml.

El tratamiento con Lucentis se inicia con una fase de carga, que consiste en una inyección al mes durante tres meses consecutivos, seguida de una fase de mantenimiento en la cual se deberá controlar la agudeza visual de los pacientes mensualmente. Si el paciente experimenta una pérdida de agudeza visual superior a 5 letras (ETDRS o equivalente a una línea Snellen), se le deberá administrar Lucentis. El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 1 mes.

Tratamiento de la afectación visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR (ver también sección 5.1)

La dosis recomendada de Lucentis es 0,5 mg administrada en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml.

El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta alcanzar la agudeza visual máxima, es decir, hasta que la agudeza visual de los pacientes es estable durante tres controles mensuales consecutivos realizados durante el tratamiento con ranibizumab. Si no hay ninguna mejora en la agudeza visual en el transcurso de las primeras tres inyecciones, no se recomienda continuar con el tratamiento.

A partir de ese momento se debe controlar la agudeza visual de los pacientes mensualmente.

El tratamiento se reanuda cuando el control indique una pérdida de agudeza visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR. Entonces deben administrarse inyecciones mensuales hasta alcanzar nuevamente una agudeza visual estable durante tres controles mensuales consecutivos (lo que implica un mínimo de dos inyecciones). El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 1 mes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en EMD y en edema macular secundario a oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR)

Existe alguna experiencia con Lucentis administrado concomitantemente con fotocoagulación con láser (ver sección 5.1). Cuando se administren en el mismo día, Lucentis debe administrarse como mínimo 30 minutos después de la fotocoagulación con láser. Lucentis puede administrarse en pacientes que han recibido fotocoagulación con láser previamente.

Forma de administración

Como en todos los medicamentos para uso parenteral, antes de la administración de Lucentis se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.

Antes del tratamiento, se debe instruir al paciente en la autoadministración de gotas antimicrobianas (cuatro veces al día durante 3 días, antes y después de cada inyección).

El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4). Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periorcular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro.

Para la información relativa a la preparación de Lucentis, ver sección 6.6.

La aguja de inyección se deberá introducir 3,5-4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto.

Información adicional sobre grupos de población especiales

Insuficiencia hepática

Lucentis no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es necesaria ninguna consideración especial en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Lucentis en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en estas subpoblaciones.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existe experiencia limitada en pacientes con EMD mayores de 75 años.

Raza

La experiencia adquirida con el tratamiento es limitada en grupos distintos a los Caucásicos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de éstas.

Pacientes con inflamación intraocular grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Lucentis es únicamente para inyección intravítrea.

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Lucentis, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.8). Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, deberá realizarse un seguimiento de los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han identificado aumentos sostenidos de la PIO (ver sección 4.8). Tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico, se deben monitorizar y tratar adecuadamente.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la terapia con Lucentis administrada en los dos ojos de forma concurrente. Si se lleva a cabo el tratamiento bilateral a la vez, esto podría conllevar un incremento de la exposición sistémica, lo cual podría aumentar el riesgo de efectos adversos sistémicos.

Como ocurre con todas las proteínas de uso terapéutico, hay un potencial de inmunogenicidad con Lucentis. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

Lucentis no se deberá administrar de forma concurrente con otros agentes anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (sistémicos u oculares).

La administración se deberá aplazar y el tratamiento no deberá reanudarse antes del siguiente tratamiento programado en caso de:

- una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual;
- una presión intraocular de ≥ 30 mmHg;
- una rotura retiniana;
- una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea, o, si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión;
- cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina extenso y/o elevado. Cuando se inicie la terapia con Lucentis se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

El tratamiento se debe interrumpir en sujetos con desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en estadíos 3 ó 4.

Sólo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes tipo I. Lucentis no ha sido estudiado en pacientes que hayan recibido previamente inyecciones intravítreas, en pacientes con infecciones sistémicas activas, retinopatía diabética proliferativa, ni en pacientes con enfermedades oculares simultáneas tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con Lucentis en pacientes diabéticos con un HbA1c por encima del 12% e hipertensión no controlada.

Existen datos limitados sobre seguridad en el tratamiento de pacientes con EMD y edema macular debido a OVR que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios. Dado que tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) existe un riesgo potencial de acontecimientos tromboembólicos arteriales, se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes (ver sección 4.8).

Existe experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con episodios previos de OVR y de pacientes con oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) y oclusión de la vena central retiniana (OVCR) isquémicas. No se recomienda el tratamiento en pacientes con OVR que presentan signos clínicos de pérdida irreversible de la función visual isquémica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones.

Para el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y Lucentis en la DMAE exudativa, ver sección 5.1.

Para el uso conjunto de fotocoagulación con láser y Lucentis en EMD y ORVR, ver secciones 4.2 y 5.1.

4.6 Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deberían utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de exposición a ranibizumab en embarazos. Los estudios en monos cinomolgos no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrional/fetal (ver sección 5.3). La exposición sistémica a ranibizumab tras la administración ocular es baja, pero debido a su mecanismo de acción, ranibizumab debe considerarse como potencialmente teratogénico y embrio-/fetotóxico. Por ello ranibizumab no se deberá usar durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto. Para mujeres que deseen quedarse embarazadas y hayan sido tratadas con ranibizumab, se recomienda esperar como mínimo 3 meses tras la última dosis de ranibizumab antes de concebir un hijo.

Lactancia

Se desconoce si Lucentis se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el uso de Lucentis.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El procedimiento de tratamiento con Lucentis puede producir alteraciones visuales transitorias, que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten estos signos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichas alteraciones visuales transitorias remitan.

4.8 Reacciones adversas

Población con DMAE exudativa

En DMAE exudativa en los tres ensayos fase III un total de 1.315 pacientes constituyeron la población de seguridad con una exposición a Lucentis de 24 meses y 440 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Los efectos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección incluyeron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.4).

Otros acontecimientos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis incluyeron inflamación intraocular y aumento de la presión intraocular (ver sección 4.4).

En los tres ensayos fase III en DMAE exudativa controlados FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) y FVF3192g (PIER), los efectos adversos listados a continuación ocurrieron con una frecuencia superior (como mínimo 2 puntos porcentuales) en los pacientes que recibieron el tratamiento con Lucentis 0,5 mg respecto a los que recibieron el tratamiento control (tratamiento simulado (*sham*) o TFD con verteporfina). Por ello fueron considerados reacciones adversas potenciales. Los datos de seguridad que se describen a continuación también incluyen todos los efectos adversos (como mínimo en 0,5 puntos porcentuales de pacientes) con sospecha de estar al menos potencialmente relacionados con el

procedimiento de inyección o con el medicamento, en el análisis combinado de los 440 pacientes de los grupos de tratamiento que recibieron 0,5 mg en DMAE exudativa.

Población con EMD

La seguridad de Lucentis se ha estudiado en un ensayo clínico controlado con tratamiento simulado (sham) de un año (RESOLVE) y en un ensayo clínico controlado con láser de un año (RESTORE) llevados a cabo en 102 y 235 pacientes respectivamente con afectación visual debida a EMD tratados con ranibizumab (ver sección 5.1). El acontecimiento de infección de las vías urinarias, en la categoría frecuentes, cumplió con los criterios de reacción adversa según la tabla siguiente; por lo demás, los acontecimientos oculares y no oculares en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron con una frecuencia y gravedad similares a las observadas en los ensayos con DMAE exudativa.

Población con OVR

La seguridad de Lucentis se ha estudiado en dos ensayos clínicos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE), llevados a cabo en 264 y 261 pacientes con afectación visual debida al edema macular secundario a ORVR y OVCR respectivamente, tratados con ranibizumab (ver sección 5.1). Los acontecimientos oculares y no oculares en los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron con una frecuencia y gravedad similares a las observadas en los ensayos de DMAE exudativa.

Los efectos adversos se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Infecciones e

infestaciones

Muy frecuentes Nasofaringitis

Frecuentes Infección de las vías urinarias*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes Anemia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes Hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes Cefalea

Trastornos oculares

Muy frecuentes Vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, dolor ocular, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.

Frecuentes Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, agudeza visual reducida, hemorragia vítrea, trastorno del cuerpo vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punctata, abrasión corneal, células flotantes en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el lugar de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.

Poco frecuentes Ceguera, endoftalmitis, hipopion, hipema,

queratopatía, adhesión del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes Tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes Artralgia

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes Aumento de la presión intraocular

* observado sólo en población con EMD

Reacciones adversas de clase terapéutica: En los ensayos fase III en DMAE exudativa, la frecuencia global de hemorragias no oculares, un efecto adverso potencialmente relacionado con la inhibición sistémica del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), fue ligeramente superior en los pacientes tratados con ranibizumab. Sin embargo, no hubo un patrón consistente entre las distintas hemorragias. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales. En los ensayos clínicos con Lucentis se observó una incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en pacientes con DMAE, EMD y OVR y no hubo ninguna diferencia destacable entre los grupos tratados con ranibizumab comparado con el control.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis accidental procedentes de los ensayos clínicos en DMAE exudativa y de los datos post-comercialización. Las reacciones adversas que se asociaron a estos casos notificados fueron aumento de la presión intraocular, ceguera transitoria, agudeza visual reducida, edema corneal, dolor corneal y dolor ocular. En caso de sobredosis, se deberá realizar un seguimiento y tratamiento de la presión intraocular, si el médico lo considera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineovascularización, código ATC: S01LA04

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (p. ej. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ y VEGF₁₆₅), impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad o a la afectación visual causada por el edema macular diabético o por el edema macular secundario a OVR.

Tratamiento de la DMAE exudativa

En la DMAE exudativa, la eficacia y seguridad clínicas de Lucentis se han evaluado en tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con tratamiento simulado (sham) o con tratamiento activo de 24 meses de duración, en pacientes con DMAE neovascular. En estos ensayos fueron reclutados un total de 1.323 pacientes (879 con tratamiento activo y 444 con control).

En el ensayo FVF2598g (MARINA), 716 pacientes con neovascularización coroidea

(NVC) mínimamente clásica u oculta sin componente clásico recibieron inyecciones intravítreas de Lucentis 0,3 mg (n=238) ó 0,5 mg (n=240) o inyecciones simuladas (n=238) una vez al mes.

En el ensayo FVF2587g (ANCHOR), 423 pacientes con lesiones de NVC predominantemente clásicas recibieron: 1) inyecciones intravítreas de Lucentis 0,3 mg una vez al mes y TFD simulada (n=140); 2) inyecciones intravítreas de Lucentis 0,5 mg una vez al mes y TFD simulada (n=140); o 3) inyecciones intravítreas simuladas y TFD activa con verteporfina (n=143). La TFD simulada o con verteporfina activa se aplicó con la inyección de Lucentis inicial y posteriormente cada 3 meses si la angiografía fluoresceínica mostraba persistencia o recurrencia de la exudación vascular.

En las Tablas 1, 2 y en la Figura 1 se resumen los resultados clave.

Tabla 1 Resultados al Mes 12 y al Mes 24 en el ensayo FVF2598g (MARINA)

Medida del resultado	Mes	Tratamiento simulado o sham (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)
Pérdida de <15 letras de agudeza visual (%) ^a (mantenimiento de la visión, variable primaria)	Mes 12	62%	95%
	Mes 24	53%	90%
Ganancia de ≥15 letras de agudeza visual (%) ^a	Mes 12	5%	34%
	Mes 24	4%	33%
Cambio medio en la agudeza visual (letras) (desviación estándar) ^a	Mes 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Mes 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

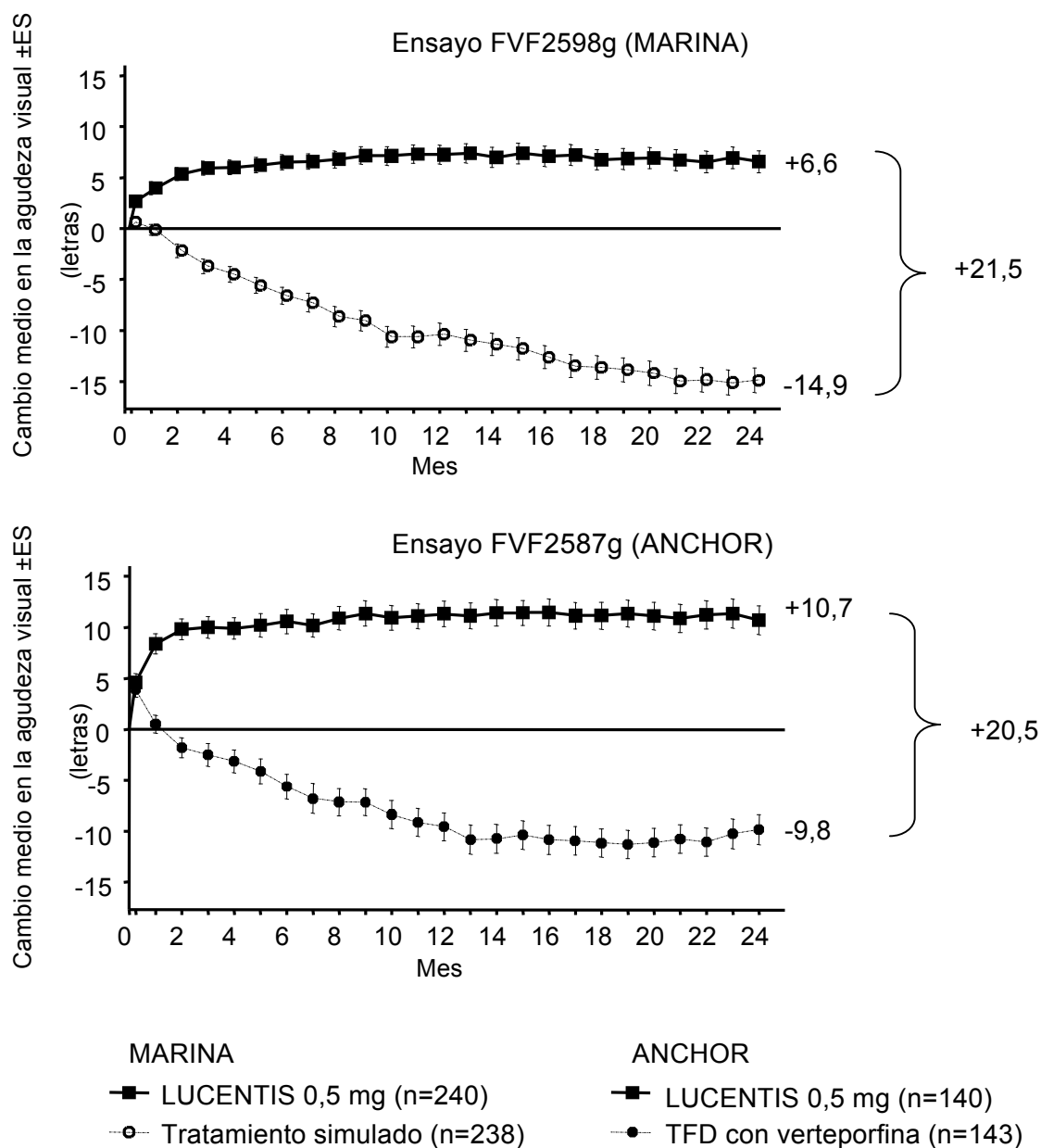
^a p<0,01

Tabla 2 Resultados al Mes 12 y al Mes 24 en el ensayo FVF2587g (ANCHOR)

Medida del resultado	Mes	TFD con verteporfina (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Pérdida de <15 letras de agudeza visual (%) ^a (mantenimiento de la visión, variable primaria)	Mes 12	64%	96%
	Mes 24	66%	90%
Ganancia de ≥15 letras de agudeza visual (%) ^a	Mes 12	6%	40%
	Mes 24	6%	41%
Cambio medio en la agudeza visual (letras) (desviación estándar) ^a	Mes 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mes 24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Figura 1 Cambio medio en la agudeza visual desde el inicio hasta el Mes 24 en el ensayo FVF2598g (MARINA) y el ensayo FVF2587g (ANCHOR)



Los resultados de ambos ensayos indicaron que el tratamiento continuado con ranibizumab también puede ser beneficioso en pacientes que perdieron ≥ 15 letras de agudeza visual mejor corregida (AVMC) en el primer año de tratamiento.

No se ha estudiado el uso de Lucentis después de 36 meses.

El ensayo FVF3192g (PIER) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con

tratamiento simulado o sham, que fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de Lucentis en 184 pacientes con todas las formas de DMAE neovascular. Los pacientes recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg (n=60) ó 0,5 mg (n=61) de Lucentis o inyecciones simuladas (sham) (n=63) una vez al mes, en 3 dosis consecutivas, seguido de la administración de una dosis una vez cada 3 meses. A partir del Mes 14 del ensayo, se permitió a los pacientes tratados con inyecciones simuladas (sham) pasar a recibir ranibizumab, y a partir del Mes 19 fueron posibles tratamientos más frecuentes. Los pacientes tratados con Lucentis en el ensayo PIER recibieron un promedio de 10 tratamientos.

La variable primaria de eficacia fue el cambio medio en la agudeza visual al cabo de 12 meses comparado con la basal. En general, tras un incremento inicial en la agudeza visual (después de la dosificación mensual), la agudeza visual de los pacientes disminuyó con la dosis trimestral, volviendo al valor basal en el Mes 12 y este efecto se mantuvo al Mes 24 en la mayoría de los pacientes tratados con ranibizumab (82%). Los datos de un número limitado de sujetos que tras más de un año de haber recibido tratamiento simulado pasaron a recibir ranibizumab, sugirieron que el inicio temprano del tratamiento puede asociarse a una mejor conservación de la agudeza visual.

Los datos obtenidos de un ensayo abierto (PROTECT) llevado a cabo en 32 pacientes seguidos durante 9 meses que evaluó la seguridad de la administración de TFD con verteporfina y Lucentis 0,5 mg en el mismo día, mostraron que la incidencia de inflamación intraocular después del tratamiento inicial fue del 6,3% (2 de 32 pacientes).

En ambos ensayos MARINA y ANCHOR, la mejora en la agudeza visual observada con Lucentis 0,5 mg a los 12 meses se acompañó de beneficios notificados por el mismo paciente, medidos según las puntuaciones del Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (VFQ-25). Las diferencias entre Lucentis 0,5 mg y los dos grupos control fueron evaluadas con valores de p comprendidos en el rango de 0,009 a <0,0001.

Tratamiento de la afectación visual debida a EMD

La eficacia y seguridad de Lucentis se han evaluado en dos ensayos aleatorizados,

doble ciego, controlados con tratamiento simulado (sham) o con tratamiento activo de 12 meses de duración, en pacientes con afectación visual debida al edema macular diabético. En estos ensayos fueron reclutados un total de 496 pacientes (336 con tratamiento activo y 160 con control), la mayoría tenían diabetes tipo II, 28 pacientes tratados con ranibizumab tenían diabetes tipo I.

En el ensayo de fase II D2201 (RESOLVE), 151 pacientes fueron tratados con ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) o con tratamiento simulado (n=49) mediante inyecciones intravítreas mensuales hasta alcanzar los criterios de interrupción del tratamiento predefinidos. La dosis de ranibizumab inicial (0,3 mg o 0,5 mg) podía ser doblada en cualquier momento durante el estudio tras la primera inyección. La fotocoagulación con láser se permitió como tratamiento de rescate desde el Mes 3 en ambos brazos de tratamiento. El estudio tenía dos partes: una parte exploratoria (los primeros 42 pacientes analizados al Mes 6) y una parte confirmatoria (los restantes 109 pacientes analizados al Mes 12).

Los resultados clave de la parte confirmatoria del estudio (2/3 de los pacientes) se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultados al Mes 12 en el estudio D2201 (RESOLVE) (población global del estudio)

Medida del resultado	Ranibizumab (grupos combinados) (n=102)	Tratamiento simulado (sham) (n=49)
Cambio medio en la AVMC desde el Mes 1 al Mes 12 comparado con el inicio ^a (letras) (desviación estándar) (variable primaria)	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)
Cambio medio en la AVMC al Mes 12 ^a (letras) (desviación estándar)	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)
Ganancia de ≥10 letras en	60,8	18,4

AVMC (%) al Mes 12 ^a		
Ganancia de ≥ 15 letras en AVMC (%) al mes 12	32,4	10,2
valor p	0,0043	

^a p<0,0001

En el ensayo de fase III D2301 (RESTORE), se aleatorizaron 345 pacientes con afectación visual debida a edema macular para recibir o bien inyección intravítrea de ranibizumab 0,5 mg en monoterapia y fotocoagulación con láser simulada (n=116), o ranibizumab 0,5 mg y fotocoagulación con láser combinados (n=118), o inyección simulada y fotocoagulación con láser (n=111). El tratamiento con ranibizumab se inició con inyecciones intravítreas mensuales y continuó hasta que la agudeza visual era estable durante un mínimo de tres controles mensuales consecutivos. El tratamiento se reiniciaba cuando se observaba una reducción de la AVMC debida a progresión del EMD. La fotocoagulación con láser se aplicaba al inicio en el mismo día, como mínimo 30 minutos antes de la inyección de ranibizumab, y después según necesidad basándose en los criterios ETDRS.

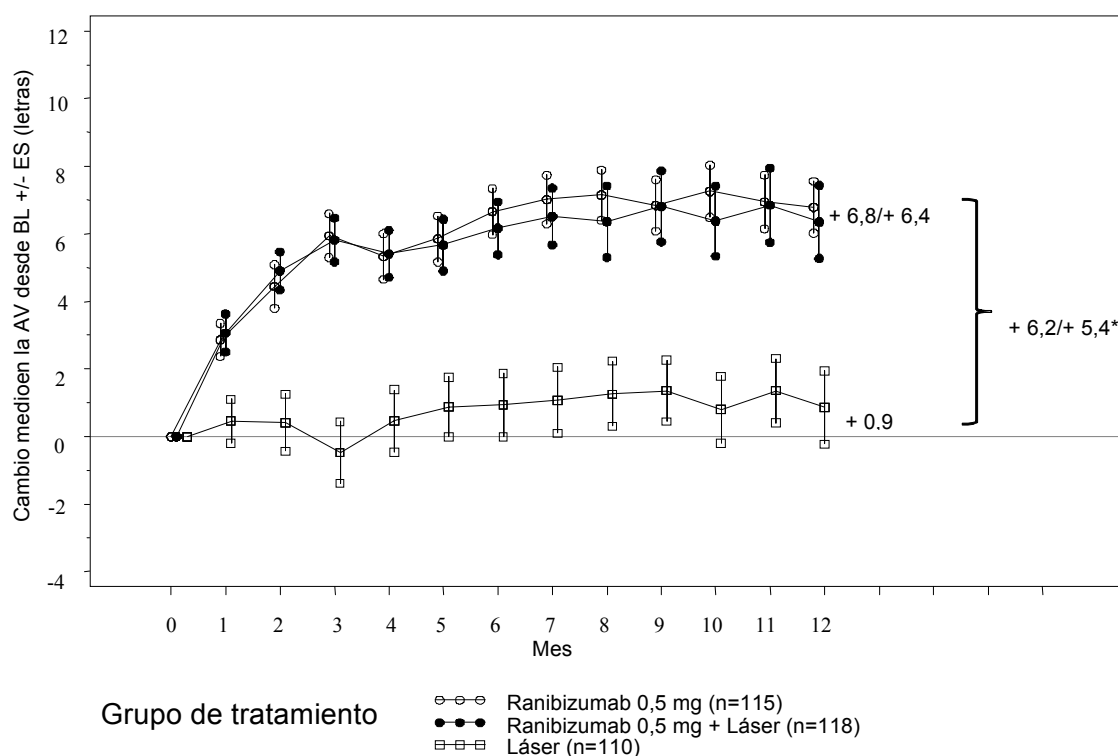
En la Tabla 4 y la Figura 2 se resumen los resultados clave.

Tabla 4 Resultados al Mes 12 en el estudio D2301 (RESTORE)

Medida del resultado comparado con el valor inicial	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Láser n=118	Láser n=110
Cambio medio en la AVMC desde el Mes 1 al Mes 12 ^a (\pm desviación estándar)	6,1 (6,4)	5,9 (7,9)	0,8 (8,6)
Ganancia de ≥ 10 letras o AVMC $\geq 84^a$ (%)	37,4	43,2	15,5
Ganancia de ≥ 15 letras o AVMC ≥ 84 (%)	22,6	22,9	8,2
valor p	0,0032	0,0021	

^a p<0,0001

Figura 2 Cambio medio en la agudeza visual en el tiempo desde el inicio, en el estudio D2301 (RESTORE)



BL=valor inicial; ES= error estándar de la media

* Diferencia de medias de mínimos cuadrados, $p < 0,0001/0,0004$ basado en el test bilateral de Cochran-Mantel-Haenszel

El efecto fue consistente en la mayoría de subgrupos. Sin embargo, sujetos con una AVMC bastante buena al inicio (>73 letras) y con un edema macular con un grosor de la retina central de $<300 \mu\text{m}$, no parecían beneficiarse del tratamiento con ranibizumab comparado con la fotocoagulación con láser.

La mejora en la agudeza visual observada con Lucentis 0,5 mg a los 12 meses se acompañó de beneficios notificados por el mismo paciente en lo que respecta a las funciones más relacionadas con la visión, medidos según las puntuaciones del Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (VFQ-25). Para las otras subescalas de este cuestionario no pudieron establecerse diferencias ligadas al tratamiento. La diferencia entre Lucentis 0,5 mg y el grupo control fue evaluada con valores de p de 0,0137 (ranibizumab monoterapia) y de 0,0041 (ranibizumab+láser)

para la puntuación compuesta del VFQ-25.

En ambos estudios, la mejora de la visión se acompañó de una disminución continua en el edema macular medido según el grosor de la retina central (CRT).

Tratamiento de la afectación visual debida al edema macular secundario a OVR

La seguridad y eficacia clínicas de Lucentis en pacientes con afectación visual debida al edema macular secundario a OVR se han evaluado en los ensayos BRAVO y CRUISE, controlados, aleatorizados, doble ciego que reclutaron sujetos con ORVR (n=397) y con OVCR (n=392), respectivamente. En ambos ensayos, los sujetos recibieron o bien ranibizumab intravítreo 0,3 mg o 0,5 mg o inyecciones simuladas. Después de 6 meses, los pacientes en los grupos control con inyección simulada se cambiaron a ranibizumab 0,5 mg. En el ensayo BRAVO, se permitió la fotocoagulación con láser como rescate en todos los grupos desde el Mes 3.

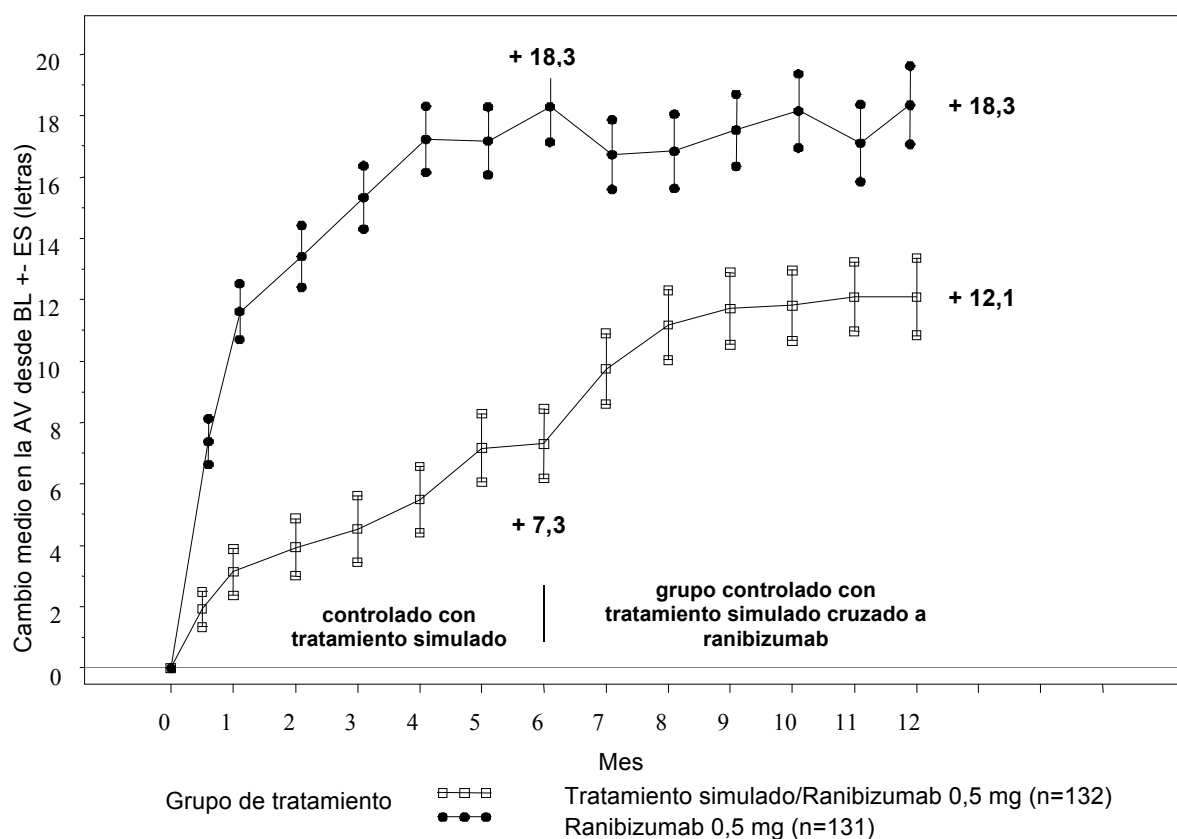
En las Tablas 5 y 6 y las Figuras 3 y 4 se resumen los resultados clave de los ensayos BRAVO y CRUISE.

Tabla 5 Resultados a los Meses 6 y 12 (BRAVO)

	Tratamiento simulado/Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)
Cambio medio en la agudeza visual al Mes 6 ^a (letras) (desviación estándar) (variable primaria)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)
Cambio medio en la AVMC al Mes 12 (letras) (desviación estándar)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)
Ganancia de ≥ 15 letras en agudeza visual al Mes 6 ^a (%)	28,8	61,1
Ganancia de ≥ 15 letras en agudeza visual al Mes 12 (%)	43,9	60,3
Proporción (%) que recibió rescate con láser en 12 meses	61,4	34,4

^a p<0,0001

Figura 3 Cambio medio en la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 6 y el Mes 12 (BRAVO)



BL=valor inicial; ES=error estándar de la media

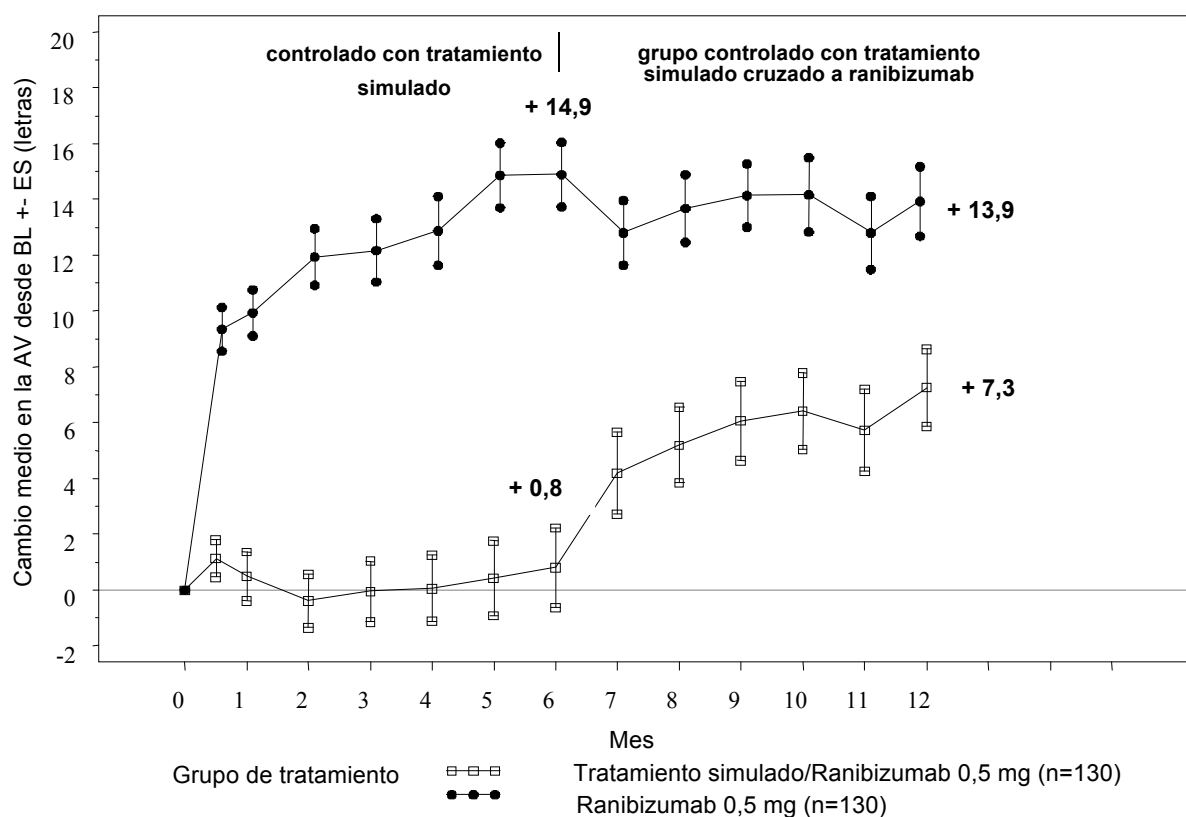
Tabla 6 Resultados a los Meses 6 y 12 (CRUISE)

	Tratamiento simulado/Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Cambio medio en la agudeza visual al Mes 6 ^a (letras) (desviación estándar) (Variable primaria)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Cambio medio en la AVMC al Mes 12 (letras) (desviación estándar)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)

estándar)		
Ganancia de ≥ 15 letras en agudeza visual al Mes 6 ^a (%)	16,9	47,7
Ganancia de ≥ 15 letras en agudeza visual al Mes 12 (%)	33,1	50,8

^a $p < 0,0001$

Figura 4 Cambio medio en la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 6 y el Mes 12 (CRUISE)



BL=valor inicial; ES=error estándar de la media

En ambos estudios, la mejora de la visión se acompañó de una reducción continua y significativa del edema macular medido según el grosor central de la retina.

En pacientes con ORVR (BRAVO y ensayo de extensión HORIZON): Después de 2 años, los sujetos que fueron tratados con tratamiento simulado en los primeros 6 meses y posteriormente cambiados al tratamiento con ranibizumab habían alcanzado ganancias comparables en AV (~15 letras) en comparación con los

sujetos que fueron tratados con ranibizumab desde el inicio del ensayo (~16 letras). Sin embargo, el número de pacientes que completaron 2 años fue limitado y en HORIZON sólo se programaron visitas de monitorización trimestrales. Por tanto, en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar cuándo debe iniciarse el tratamiento con ranibizumab en pacientes con ORVR.

En pacientes con OVCR (CRUISE y ensayo de extensión HORIZON): Después de 2 años, los sujetos que fueron tratados con tratamiento simulado en los primeros 6 meses y posteriormente cambiados al tratamiento con ranibizumab no alcanzaron ganancias comparables en AV (~6 letras) en comparación con los sujetos que fueron tratados con ranibizumab desde el inicio del ensayo (~12 letras).

La mejora en la agudeza visual observada con el tratamiento con ranibizumab a los 6 y 12 meses se acompañó de beneficios notificados por el mismo paciente medidos según las subescalas del Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (VFQ-25) relativas a la actividad de cerca y de lejos. La diferencia entre Lucentis 0,5 mg y el grupo control fue evaluada al Mes 6 con valores p entre 0,02 y 0,0002.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de ranibizumab aún no han sido estudiadas en pacientes pediátricos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lucentis en los diferentes grupos de la población pediátrica en la DMAE neovascular, la afectación visual debida al edema macular diabético y la afectación visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis a pacientes con DMAE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron en general bajas, con niveles máximos (C_{max}) por debajo de la concentración de ranibizumab necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50% (11-27 ng/ml,

valorado en un ensayo de proliferación celular *in vitro*). La C_{max} fue proporcional a la dosis, en el rango de dosis de 0,05 a 1,0 mg/ojo. Las concentraciones séricas en un número limitado de pacientes con EMD indican que no puede excluirse una exposición sistémica ligeramente superior en comparación con la observada en pacientes con DMAE neovascular. Las concentraciones séricas de ranibizumab en pacientes con OVR fueron similares o ligeramente superiores en comparación con las observadas en pacientes con DMAE neovascular.

En base al análisis farmacocinético poblacional y a la desaparición sérica de ranibizumab en pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg, el promedio de la vida media de eliminación vítrea de ranibizumab es de 9 días aproximadamente. Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis 0,5 mg/ojo, se prevé que la C_{max} de ranibizumab sérica alcanzada aproximadamente 1 día después de la administración, varíe en general en un rango de entre 0,79 y 2,90 ng/ml, y que la C_{min} varíe en general en un rango de entre 0,07 y 0,49 ng/ml. Se prevé que las concentraciones séricas de ranibizumab sean aproximadamente 90.000 veces inferiores a las concentraciones vítreas de ranibizumab.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con DMAE neovascular, el 68% (136 de 200) de los pacientes tenían insuficiencia renal (leve en un 46,5% [50-80 ml/min], moderada en un 20% [30-50 ml/min] y grave en un 1,5% [<30 ml/min]). En el caso de pacientes con OVR, el 48,2% (253 de 525) tenían insuficiencia renal (leve en un 36,4%, moderada en un 9,5% y grave en un 2,3%). El aclaramiento sistémico fue ligeramente inferior, pero esto no fue clínicamente significativo.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración intravítrea bilateral de ranibizumab a macacos, a dosis de entre 0,25 mg/ojo y 2,0 mg/ojo una vez cada 2 semanas durante 26 semanas, ocasionó

efectos oculares dosis-dependientes.

Intraocularmente, se observaron incrementos dosis-dependientes de exudados y de células en la cámara anterior, con un máximo a los 2 días después de la inyección. Por lo general, la gravedad de la respuesta inflamatoria disminuyó con las inyecciones posteriores o durante el periodo de recuperación. En el segmento posterior, hubo infiltración de células en la cámara vítrea y partículas flotantes, que tendieron también a ser dosis-dependientes y que, en general, persistieron hasta el final del periodo de tratamiento. En el ensayo a 26 semanas, la gravedad de la inflamación vítrea aumentó con el número de inyecciones. Sin embargo, se observó evidencia de reversibilidad tras el periodo de recuperación. La naturaleza y cronología de la inflamación en el segmento posterior sugiere una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos, que puede ser clínicamente irrelevante. En algunos animales se observó la formación de cataratas tras un periodo relativamente largo de inflamación intensa, lo cual sugiere que las alteraciones en el cristalino fueron secundarias a la inflamación grave. Tras las inyecciones intravítreas se observó un aumento transitorio de la presión intraocular independiente de la dosis.

Los cambios oculares microscópicos fueron relacionados con la inflamación y no eran indicativos de procesos degenerativos. Se observaron cambios inflamatorios granulomatosos en el disco óptico de algunos ojos. Estas alteraciones en el segmento posterior disminuyeron, y en algunos casos se resolvieron, durante el periodo de recuperación.

Tras la administración intravítrea, no se detectaron signos de toxicidad sistémica. En un subgrupo de animales tratados se detectaron anticuerpos séricos y vítreos contra ranibizumab.

No se dispone de datos de carcinogenicidad ni de mutagenicidad.

En hembras de mono preñadas, el tratamiento con ranibizumab intravítreo resultando en exposiciones sistémicas máximas 0,9-7 veces la peor exposición clínica, no provocó toxicidad en el desarrollo ni teratogenicidad y no tuvo ningún efecto sobre el peso o la estructura de la placenta, aunque en base a su efecto farmacológico, ranibizumab debe considerarse potencialmente teratogénico y

embrio/fetotóxico.

La ausencia de efectos mediados por ranibizumab sobre el desarrollo embrio-fetal está plausiblemente relacionado principalmente con la incapacidad del fragmento Fab de atravesar la placenta. Sin embargo, se describió un caso de niveles séricos de ranibizumab maternos elevados y presencia de ranibizumab en el suero fetal lo que sugiere que el anticuerpo contra ranibizumab actuó como proteína transportadora (conteniendo la región Fc) para ranibizumab, disminuyendo de ese modo su aclaramiento sérico materno y permitiendo su paso a la placenta. Dado que las investigaciones en el desarrollo embrio-fetal se llevaron a cabo en animales preñados sanos y las enfermedades (tales como la diabetes) pueden modificar la permeabilidad de la placenta para el fragmento Fab, el estudio debe interpretarse con cautela.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

α,α -trehalosa dihidrato

Hidrocloruro de histidina monohidrato

Histidina

Polisorbato 20

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,23 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo), con 1 aguja con filtro, 1 aguja para inyección y 1 jeringa (polipropileno). El envase contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales son para un solo uso.

Para la preparación de Lucentis para administración intravítrea, siga las siguientes instrucciones:

1. Antes de extraer la solución, se debe desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial.
2. Incorporar la aguja con filtro de 5 µm (suministrada) a la jeringa de 1 ml (suministrada) usando técnicas asépticas. Insertar la aguja roma con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja toque el extremo inferior del vial.
3. Extraer todo el líquido del vial, manteniendo el vial en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa.
4. Al vaciar el vial, asegurar que el émbolo se retira hacia atrás lo suficiente de forma que se vacíe por completo la aguja con filtro.
5. Dejar la aguja roma con filtro en el vial y desconectarla de la jeringa. La aguja con filtro se debe desechar tras extraer el contenido del vial, y no se debe utilizar para la inyección intravítrea.

6. Incorporar la aguja de inyección (suministrada) a la jeringa con firmeza y de forma aséptica.

7. Quitar el capuchón de la aguja de inyección cuidadosamente sin desconectar la aguja de inyección de la jeringa.

Nota: Sujetar la aguja de inyección por el cono amarillo mientras se retira el capuchón.

8. Expulsar el aire de la jeringa y ajustar la dosis hasta la marca de 0,05 ml en la jeringa cuidadosamente. La jeringa está lista para la inyección.

Nota: No secar la aguja de inyección. No tirar del émbolo hacia atrás.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/374/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22.01.2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05.2011

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

PVL: 857,21 Euros y PVP (IVA): 949,64 Euros. Con receta médica. Medicamento de Uso Hospitalario

(*) La indicación en el tratamiento de la afectación visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) se halla pendiente de la resolución definitiva de precio y condiciones de financiación.

ANEXO V

AGUDEZA VISUAL (letras)	AGUDEZA VISUAL (fracción)	AGUDEZA VISUAL (decimal)
34-38	20/200	0,1
39-43	20/160	0,125
44-48	20/125	0,16
49-53	20/100	0,20
54-58	20/80	0,25
59-63	20/62.5	0,32
64-68	20/50	0,40
69-73	20/40	0,50
74-78	20/32	0,625
79-83	20/26	0,8
84-88	20/20	1,00
89-93	20/16	1,25
94-98	20/12.5	1,60
99-100	20/10	2,00

